

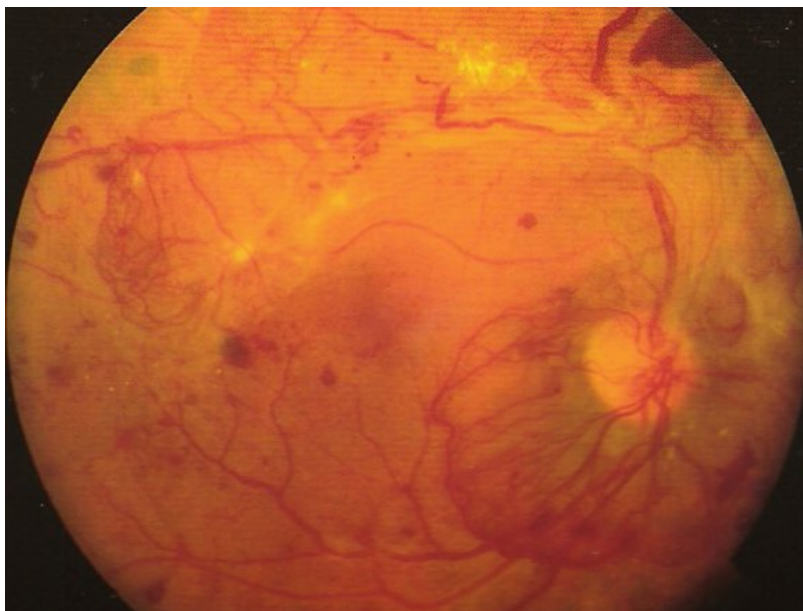
RISIKOFAKTORER FOR DIABETES RETINOPATI

OBLIGATORISK OPPGAVE

NORA MARIE DALAKER OG LIV SIOBHAIN NESET

VEILEDER ØYELEGE RAGNHEIÐUR BRAGADÓTTIR

MARS 2006



Universitetet i Oslo. Det medisinske fakultet

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Introduksjon	3
Metode	3
Forkortelser og begrepsavklaring	3
Diabetes retinopati og klassifikasjon	4
Mild/ moderat NPDR (bakgrunnretinopati).....	4
Alvorlig NPDR (preproliferativ diabetes retinopati)	5
Proliferativ diabetes retinopati	5
Fremskreden diabetisk øyesykdom.....	5
Andre okulære diabetiske sykdommer.....	6
Patogenese.....	7
Epidemiologi.....	8
Screening.....	10
Risikofaktorer	12
Hyperglykemi	12
Varighet av diabetes og alder ved diagnosetidspunktet.....	15
Forbedring av glykemisk kontroll.....	18
Hypertensjon	20
Graviditet	22
Lipider.....	24
Nefropati	25
Røyking.....	26
Alkohol	27
Genetiske faktorer.....	28
Andre faktorer.....	29
Sosioøkonomiske aspekter.....	29
Anemi.....	29
Okulære faktorer.....	29
Trening og fysisk aktivitet.....	30
Antikoagulasjon- og trombolysebehandling	31
P-piller.....	31
Konklusjon.....	32
Referanser	33

Introduksjon

Diabetes retinopati (DR) er en av de viktigste årsakene til blindhet i den vestlige verden. Dette til tross for at blindhet, forårsaket av diabetes, i stor grad kan forhindres med dagens behandling og teknologi. Sammenhengen mellom hyperglykemi og DR har vært debattert i over et århundre siden oppfinnelsen av oftalmoskopet og de første beskrivelsene av retinopati i 1860-årene. Mens retinopati, eller retinitis som det ble kalt på den tiden, ble beskrevet hos en rekke pasienter med diabetes på slutten av 1800-tallet, var det ikke klart om lesjonene var relatert til hyperglykemi eller den ledsagende hypertensjonen og aterosklerosen. På 1970-tallet ble det gjort randomiserte dyreforsøk som viste en sterk sammenheng mellom glykemisk kontroll og reduksjon av DR. Dette førte til at flere store epidemiologiske studier ble satt i gang på 70-80-tallet, blant annet The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). Men den viktigste kliniske randomiserte studien som ble gjennomført var Diabetes Control and Complication study (DCCT), som etterlot liten tvil om at det er en sterk sammenheng mellom hyperglykemi og DR, og at intensiv glykemisk kontroll fører til reduksjon av utvikling og progresjon av DR.

I denne litteraturstudien skal vi se nærmere på DR, epidemiologi og screening. Vi vil legge hovedvekten av oppgaven på de ulike risikofaktorene for utvikling og progresjon av DR. Risikofaktorer for DR som vi har sett på er hyperglykemi, rask glykemisk kontroll, varighet av diabetes, hypertensjon, hyperlipidemi, graviditet, nefropati, genetiske faktorer, røyking, alkohol, og andre faktorer som alder, okulære faktorer, sosioøkonomiske faktorer, anemi, trombolytisk behandling, hard trening og p-piller.

Metode

Vi baserte oppgaven på et litteratursøk på databasen Medline. Søkeordene vi brukte var DR og risikofaktorer. Vi begrenset søket til å inneholde oversiktsartikler som var publisert i 1992 eller senere, og som var skrevet på engelsk eller skandinavisk. Ved å lese abstrakts valgte vi ut en foreløpig liste over relevante artikler. I tillegg begrenset vi søket til de artiklene vi kunne finne i fulltekst på internett eller i trykt utgave i arkivet på Rikshospitalet og Ullevål Universitetssykehus. Vi ekskluderte artikler som måtte bestilles. Vi gjennomgikk og vurderte artiklene, og valgte ut relevante artikler fra referanselisten.

Forkortelser og begrepsavklaring

ABCD: Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; AII: Angiotensin II; BT: blodtrykk; DCCT: Diabetes Control and Complication study; DIEP: Diabetes in Early Pregnancy; DIRECT: Diabetic Retinopathy Candesan Trials; DM: diabetes mellitus; DM I: diabetes mellitus type I; DM II: diabetes mellitus type II; DME: diabetisk makulaødem; DR: diabetes retinopati; EUCLID: EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependent diabetes mellitus; NPDR: non proliferativ diabetes retinopati; PDR: proliferativ diabetes retinopati; UKPDS: United Kingdom Prospektive Study; WESDR: Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy; Tidlig debut: de som fikk diagnosen diabetes mellitus før fylte 30 år; Sen debut: de som fikk diagnosen diabetes mellitus etter fylte 30 år.

Diabetes retinopati og klassifikasjon

The Airlie House klassifikasjonen ble lagt frem på slutten av 60- tallet og er fremdeles brukt av klinikere verden over. Klassifikasjonen deler retinopati inn i to hovedklasser non-proliferativ diabetisk retinopati (NPDR) og proliferativ diabetes retinopati (PDR). Denne klassifikasjonen er god fordi den er basert på patologi, er lett å bruke i klinisk praksis og den sier noe om prognose. The Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) modifiserte Airlie House klassifikasjonen og delte NPDR og PDR inn i undergruppene mild, moderat og alvorlig. Dette er i dag den rådende klassifisering [27].

Mild/moderat NPDR (bakgrunnretinopati).

Bakgrunnretinopati er en vanlig tilstand og funnene varierer fra de tidligste funnene av retinopati til alvorlig patologi i stadiet før proliferativ retinopati. Ved bakgrunnretinopati er patologien begrenset til retina, og ved undersøkelse av øyebunnen vil hovedfunnene være mikroaneurysmer, retinale blødninger, ødem og eksudater. Mikroaneurysmer er det første kliniske tegnet på DR. De fremstår som små, runde, røde flekker. De kan finnes over hele retina, men finnes hyppigst i bakre del av retina. Trolig er mikroaneurysmer et resultat av tap av pericytter som leder til svakhet i endotelveggen og dermed dannes en lokal utposning av årene. En annen forklaring kan være at mikroaneurysmer oppstår som et lokalt svar på hypoksi i retina. Antall mikroaneurysmer øker ved økende alvorlighetsgrad av retinopati.

Retinale blødninger sees ofte sammen med mikroaneurysmer og kan være vanskelig å skille fra hverandre når blødningene er små. Men retinale blødninger har et mer variabelt utseende. Blødningene kan oppstå på overflaten av retina og gir da et flammeligende utseende, de kan oppstå i selve retina som gir et punktformet utseende eller det kan være dype blødninger som gir en uregulær avgrensning. Blødningene oppstår trolig på grunn av ruptur av mikroaneurysmer eller ved at det foreligger annen patologi som gjør blodåreveggen svak.

Eksudater er utfelling av plasmaproteiner, vanligvis lipoprotein, som er blitt akkumulert i retina på grunn av vaskulær lekkasje. Områder med eksudat reflekterer lys, har en klar avgrensning og varierer i farge fra hvit til gul. Eksudatene kan ofte være samlet i et ringformet mønster rundt et lekkasjeområde som for eksempel et stort mikroaneurysme. Antall eksudater kan, paradoksalt nok, øke etter som den ekstravaskulære væsken forsvinner. Det kan derfor sees en forbigående økning i eksudater etter laserbehandling av mikroaneurysmer på grunn av redusert væskeansamling.

Diabetes makulopati er den vanligste årsaken til tap av syn hos diabetikere med bakgrunnretinopati. Diabetes makulopati defineres som tilstedeværelse av bakgrunnretinopati innenfor makulaområdet (det vil si innenfor en radius av 2 optiske disk diameter i sentrum av fovea). Forekomst av diabetes makulopati er høyere hos DM II pasienter sammenlignet med DM I pasienter.

Ved ødematøs makulopati kan ødemet være lokalisert i et fokalt område, grunnet lekkasje av et mikroaneurysme eller en liten gruppe av mikroaneurysmer, eller det kan være diffust utbredt i hele makula på grunn av lekkasje av store kapillærsenger.

Ødematøs makulopati er den vanligste årsaken til diabetes makulopati og den kan behandles med laser, men iskemisk diabetes makulopati finnes det ingen behandling for.

Alvorlig NPDR (preproliferativ diabetes retinopati)

Preproliferativ diabetes retinopati er en synstruende retinopati. Man antar at økende kapillær okklusjon av retinale kar fører til iskemi i retina. Ved undersøkelse av retina har man fire hovedfunn: cotton wool spots (bomullsflekker), IRMA (intraretinale mikrovaskulære abnormaliteter), retinale vene-abnormaliteter og store intraretinale blødningsflekker.

Bomullsflekker ser ut som bleke, kremfargede områder med variabel størrelse og uklar avgrensing. Bomullsflekkene oppstår på grunn av okklusjon av retinale arterier som fører til større områder med iskemi i nervefiberlaget i retina. Bomullsflekker kan være tilstede ved bakgrunnsretinopati, men et stort antall indikerer fremskreden iskemi. Fem eller flere lesjoner er vanligvis påkrevd for å stille diagnosen preproliferativ diabetes retinopati. IRMA (Intraretinale mikrovaskulære abnormaliteter) ser ut som tilfeldige, irregulære, segmentalt dilaterte slynger av årer i retina. Opprinnelsen til årene er usikker, men mest sannsynlig er det dilaterte kapillærer selv om det er blitt spekulert i om det kan være dannelse av nye kar.

Venøse abnormaliteter forekommer i retinale vener som en respons av et hypoksisk miljø. De har form som små utposninger, fordobling av vener eller som venøse løkker.

Utposning og fordobling oppstår etter rekanalisering av venen etter partiell okklusjon. Funns av venøse abnormaliteter er en sterk prediktor for at PDR vil utvikles i nærmeste fremtid.

Dype retinale blødningsflekker er store mørke blødninger i retina som representerer hemorragiske infarkter sekundært til retinal arteriolær okklusjon.

Proliferativ diabetes retinopati

PDR er nydannelse av årer og disse oppstår som et svar på iskemi i retina. Blodårene vokser på retinas overflate eller i papillen, og brer seg ut i rommet mellom retina og glasslegemet. Nydannelsen av årene kan deles inn i to; Disc new vessels (NVD) er årer oppstått fra papillen, og New vessels elsewhere (NVE) er årer oppstått på overflaten av retinas vener og andre steder enn i papillen. Det er blitt foreslått at NVD representerer alvorlig generalisert iskemi i retina, mens NVE er en respons til lokal iskemi i retina. PDR er det mest alvorlige stadiet av DR som fremdeles kan behandles med et godt resultat.

Fremskreden diabetisk øyesykdom

Fremskreden diabetisk øyesykdom oppstår som en komplikasjon av den fibrovaskulære responsen i retina. PDR fører til dannelse av skjøre årer som vokser etter

korpusmembranen på netthinnens overflate og kan lede til korpusblødninger og preretinale blødninger. I tillegg vil nydannelsen av årer føre med seg produksjon av fibrøst bindevev og dette kan lede til traksjon av retina med risiko for netthinneavløsning og hulldannelse.

Den proliferative prosessen trenger ikke være begrenset til bakre segment av øyet. Iris neovaskularisering er en komplikasjon av PDR. Dette kan igjen lede til utvikling av neovaskulært glaukom. Neovaskulært glaukom er en alvorlig komplikasjon fordi det er vanskelig å kontrollere så snart det er etablert, og behandlingsalternativene er få.

Andre okulære diabetiske sykdommer

Synstap hos diabetikere skyldes oftest retinopati, men annen diabetesassosiert patologi kan også føre til redusert syn. Utvikling av kortikal katarakt er den mest vanlige diabetiske øyekomplikasjonen etter DR. Men katarakt er en vanlig tilstand med økende alder, og det er ikke alltid lett å skille aldersbetinget katarakt og katarakt som en følge av diabetes. Hos diabetikere skjer utviklingen av katarakt tidligere og den progredierer raskere enn i normalbefolkningen. Det er funnet en invers sammenheng mellom glykemisk regulering og klarhet i linsen. Og, som med DR, vil en intensivering av glykemisk reguleringen gi forverring av katarakt. Mictchell et al. (1997) og Dielemans et al. (1996) har funnet en sammenheng mellom diabetes og økt risiko for glaukom og økt intraokulært trykk. I tillegg ser man og økt forekomst av neovaskulært glaukom som en komplikasjon av PDR. Uveitt er også mer vanlig hos diabetikere og kan skyldes iskemi av fremre segment, med iris neovaskularisering til følge. Det sees hos diabetikere, selv med fravær av DR, en høyere forekomst av vaskulær retinal sykdom. Dette skyldes effekten diabetes har på de store retinale årene. De vanligste tilstandene er sentral veneokklusjon, grenveneokklusjon og okulært iskemisk syndrom. Det sees også en økt forekomst av iskemi relaterte nervepareser som affiserer innervasjonen av de eksterne okulære musklene. Den vanligste affiserte nerven er nervus abducens (6. hjernenerve), og parese av denne vil gi problemer med abduksjon av øyet, og horisontalt dobbeltsyn som følge. I de fleste tilfeller vil paresen gå over av seg selv med tiden.

Patogenese

Patogenesen til DR er ikke fullstendig klarlagt, men flere hypoteser er foreslått. Flere patofysiologiske mekanismer i DR fører til to patologiske prosesser: 1) Økt vaskulær permeabilitet på grunn av nedbrytning av blod-retina barrieren, som resulterer i vaskulær lekkasje og akkumulering av ekstracellulær væske og 2) Okklusjon av kapillærsengen som fører til retinal iskemi, som igjen fører til nydannelse av blodårer.

Mikroskopisk sees fortykket basalmembran, tap av kapillære pericytter og tap av kapillære endotelceller. De kliniskpatologiske lesjonene ved DR er vel karakterisert, men selv om mange patogenetiske mekanismer er foreslått, er de underliggende dysfunksjonelle biokjemiske og molekylære reaksjonsveiene som fører til utvikling og progresjon av denne komplikasjonen ikke klarlagt.

Hyperglykemi er etablert å være den primære patogenetiske faktoren ved utvikling av DR [12]. Økt opptak av glukose i celler kan føre til en rekke skadelige effekter mediert via flere mekanismer, inkludert akkumulering av sorbitol, non-enzymatisk glykering av proteiner, aktivering av protein kinase C (PKC) og lokal produksjon av vasoproliferative faktorer [12].

I dyrestudier er det vist at aldose reduktase spiller en viktig rolle i patogenesen til mikrovaskulære komplikasjoner ved diabetes. Men kliniske forsøk har ikke kunnet vise en effekt av aldose reduktase hemmere [3]. Ved hyperglykemi blir glukose metabolisert via polyol reaksjonsveien. Aldose reduktase omdanner glukose til sorbitol, og det blir en akkumulasjon av sorbitol. Økt intracellulær konsentrasjon av sorbitol øker det osmotiske trykket og trekker vann inn i cellen. Dette fører til intracellulært ødem.

Aktivering av polyol reaksjonsveien kan være en mulig årsak til den fortykkete basalmembranen. En annen biokjemisk reaksjonsvei som affiseres av hyperglykemi er økt aktivitet av PKC, som kan føre til vaskulære abnormaliteter i retina [21]. Klinisk forsøk som evaluerer om PKC-hemmere kan ha en positiv effekt på DR, er underveis [1]. En veletablert konsekvens av hyperglykemi er non-enzymatisk glykering av proteiner. Proteiner som affiseres er blant annet hemoglobin, cellemembranproteiner, plasmaproteiner og kollagen. Tidlige glykeringsprodukter kan reagere irreversibelt med hverandre og danne krysslinkete proteiner kalt advanced glycation products (AGE). AGE binder seg til reseptorer på mange celletyper, og det er mulig at dette kan føre til blant annet fortykning av basalmembranen, økt permeabilitet og ødeleggelse av pericytter [11].

Vasoaktive faktorer har muligens en viktig rolle i patogenesen av DR. Faktorer som VEGF (vascular endotelial growth factor), IL-6, endothelin (ET) og nitrogenoksid (NO) m.fl. er mulige årsaker til utviklingen av endringene i retina og glasslegemet [11, 12]. VEGF er kanskje den viktigste vekstfaktoren. Den blir produsert i øye i respons til iskemi og hyperglykemi. VEGF fører til økt permeabilitet og nydannelse av kar [11]. Muligens kan VEGF hemmere motvirke utviklingen av DR [1]. En bedre forståelse av disse faktorene og deres interaksjoner kan hjelpe til i utviklingen av medikamentell behandling av DR.

Hemodynamiske faktorer er av betydning i patogenesen. Blodviskositeten er økt hos diabetikere, og dette kan resultere i trombose i blodårene. Dårlig glykemisk kontroll øker

den mikrovaskulære blodgjennomstrømningen i retina. Økt retinal blodgjennomstrømning kan ødelegge endotelet og øke dens permeabilitet og føre til morfologiske forandringer. Blod-retina barrieren brytes ned og den regulatoriske beskyttende mekanismen kan bli komprimert.

Epidemiologi

Diabetes mellitus er et stadig økende verdensproblem. I 1985 rapporterte WHO at nesten 30 millioner mennesker var rammet av sykdommen. I 1996 rapporterte The Diabetes Health Economic Studie Group at tallet var mer enn firedoblet, og at ca. 90 % var DM II [29]. DM II er mer vanlig i industrialiserte land med vestlig levemåte og sykdommen sees oftere hos eldre og overvektige. Den kontinuerlige moderniseringen av utviklingsland, og dermed adaptasjon av vestlig levemåte fører med seg en økning i antall mennesker med diabetes. På dette grunnlag frykter man en global diabetes epidemi, omlag 300 millioner på verdens basis innen år 2025, der hovedvekten av pasientene med diabetes vil være i utviklingsland [29].

Stene og medarbeidere fant at mellom 90 000 og 120 000 personer i Norge har diagnostisert diabetes (2004). Nesten like mange kan tenkes å ha udiagnostisert diabetes [34]. Den høyeste insidensen av DM I sees i de nordiske landene, der Finland er på topp med 35 tilfeller pr. 100 000 innbygger i aldersgruppen 1 til 14 år [29]. I Norge er det estimert en gjennomsnittlig insidens de siste 30 år på 20 per 100 000 per år for tidlig debut av diabetes. For sen debut av diabetes, blir kjønns- og aldersjustert prevalens 3,4 %, tilsvarende ca. 100 000 personer [34]. Til sammenligning sees lavest insidens i asiatiske land med 0,5 til 1,3 pr tilfeller per 100 000 innbygger. Denne enorme forskjellen skyldes mest sannsynlig genetiske og miljømessige faktorer [29].

Selv om DM I har stor innvirkning på det offentlige helsesystem i form av tapte leveår, så er det DM II som har størst innvirkning når det gjelder sykkelighet, dødelighet og bruk av helsetilbud. Den sanne prevalensen av DM II er vanskelig å beregne på grunn av ulike diagnostiske kriterier, men den er antatt å ligge mellom 2 og 18 % i verden. DM rammer i USA nesten 1 av 20 innbyggere. Av de nærmere 7,8 millioner diabetikere i USA er mellom 90 % og 95 % DM II pasienter. Trolig er så mange som 7 millioner mennesker fremdeles udiagnostiserte med DM i USA [29].

Prevalensen av DR er relatert til varigheten av diabetes. Det finnes vanligvis en lav prevalens i de første år etter at DM I diagnosen stilles, mens etter 20 år har de fleste med diabetes utviklet retinopati, og 30- 40 % har utviklet PDR. Økende prevalens av DR med økende varighet er også sett hos DM II, men ofte sees DR ved diagnosetidspunktet [33]. Gjennomsnittlig prevalens av retinopati hos DM II er mellom 30-40 %, der opp mot 10 % har makulaødem og 10 % har PDR [33]. Prevalensen av enhver form for retinopati går i den islandske DM I populasjonen fra null ved diagnose tidspunktet til opp mot 90 % etter 20 år med diabetes. Med samme populasjon og varighet av diabetes finner man en

prevalens for PDR fra null til ca. 35 %, og for makulaødem fra null til 25 %. Dette er også blitt rapportert i svenske studier [33].

Kristinsson et al. fant hos DM I en 4-års insidens på 38 % for enhver form for retinopati, 6,6 % for PDR og 3,4 % for makulaødem. Klein et. al. fant en høyere 4-års insidens i WESDR studien, 59 % for enhver form for retinopati, 10,5 % for PDR og 8,2 % for makulaødem. Forskjellen mellom disse studiene kan muligens tilskrives forskjell i gjennomsnittlig blodsukker som var høyere i WESDR studien [33]. Hos diabetikere med tidlig debut og som ble behandlet med insulin fant Klein et al. en 4 års-insidens på 47 % for enhver form for retinopati og 7 % for PDR. De fant en lavere insidens hos de som ikke ble behandlet med insulin, på 34 % for enhver form for retinopati og 2 % for PDR [33]. Diabetisk makulaødem er vanligere enn PDR hos DM II, og siden over 90 % av den amerikanske diabetiske befolkning har DM II har flere fått redusert syn på grunn av makulaødem enn av PDR [1].

DR er den viktigste årsak til nye tilfeller av blindhet i aldersgruppen 20- 74 år. Den er den tredje viktigste årsak til nye tilfeller av blindhet for begge kjønn og i alle aldersgrupper, etter aldersrelatert makuladegenerasjon og ervervet glaukom. Mellom 4 og 6 millioner mennesker har DR i USA. Insidensen av blindhet på grunn av diabetisk øyesykdom har variert fra 0,19 og 13,5 per 100 000 i forskjellige studier [29]. Tall som er bekreftet i flere studier har vist at etter 15 år med diabetes er nær 2 % blitt blinde, og 10 % har utviklet alvorlig synstap på grunn av DM [29]. Klein et al. analyserte data fra WESDR studien og fant ingen tilfeller av blindhet hos DM I pasienter under 25 år, men prevalensen økte til nærmere 20 % etter 50 års alder. Hos pasienter med DM II var prevalensen mindre enn 5 % i aldersgruppen under 75 år [29]. Kahn og Hiller (1974) estimerte at diabetes stod for 10 % av alle nye tilfeller av blindhet, og 20 % av nye tilfeller av blindhet i aldersgruppen 45-74 år. Sorsby (1972) fant at DR var den ledende årsak til blindhet i England og Wales i aldersgruppen 30-64 år, og dette stod for 15 % av alle registrerte tilfeller av blindhet [33]. Sjølie og Green (1987) fant at prevalensen for blindhet hos danske diabetikere som hadde hatt diabetes i over 8 år var 5,9 %, og estimert prevalens for blindhet hos diabetikere var 50-80 ganger høyere enn i normal befolkningen.

Både insidens og prevalens for blindhet er merkbart høyere i en befolkning som ikke involveres i screeningprogram [33]. En stor utfordring for fremtiden er den store økningen i antall pasienter med diabetes, og som en følge av dette vil det også komme en økning av pasienter med diabetisk øyesykdom.

Screening

Betydeligheten av regelmessig øyeundersøkelse av pasienter med DR kom med utviklingen av effektiv laserbehandling på 1980-tallet. Diabetic Retinopathy Study viste at panretinal fotokoagulasjon er en svært effektiv måte å redusere risikoen for blindhet ved PDR. EDTRS studien viste at laserbehandling av makula kan redusere risikoen med minst 50% for alvorlig synsreduksjon hos pasienter med makulopati [7, 33].

De fleste store medisinske organisasjoner og WHO, gjennom St.Vincent programmet, anbefaler screening for DR. Tidspunktet for laserbehandlingen er svært viktig. Den optimale perioden for laserbehandling er før pasienten utvikler symptomer [1, 33]. Den eneste måten å sikre at pasienten får behandling i denne optimale perioden er gjennom regelmessig undersøkelse av øynene. Ved mangel på regelmessige kontroller vil behandling bli gitt etter at pasienten har utviklet symptomer, og da er behandlingen ofte vanskeligere og resultatet dårligere.

Insidensen og prevalensen av blindhet er mye lavere i populasjoner der screening for diabetisk øyesykdom er etablert, sammenlignet med diabetiske populasjoner uten screening [33]. På Island ble et systematisk screening program startet rundt 1980. Da var prevalensen av blindhet 2,4 %, og i 1994 hadde prevalensen sunket til 0,5 %. Nielsen fant at prevalensen av blindhet var 5,7 % i en dansk populasjon med diabetikere som ikke var involvert i et screeningprogram [33].

Blindhet på grunn av PDR og DME er fremdeles vanlig i dag, til tross for at effektiv behandling for disse tilstandene har vært kjent i minst 20-25 år. Data fra epidemiologiske studier tyder på at mange pasienter med DR ikke får optimal omsorg [16]. At retningslinjer for oftalmologisk undersøkelse av diabetikere ikke etterfølges kan skyldes flere faktorer. I WESDR ble pasienter som hadde hatt diabetes i mer enn 10 år spurt om hvorfor de ikke hadde hatt øyeundersøkelse det siste året. En stor andel svarte at de ikke hadde blitt undersøkt fordi de ikke hadde problemer med øynene, noen svarte at de ikke hadde blitt fortalt at de trengte øyeundersøkelse, andre svarte at de hadde det for travelt og noen at de ikke hadde råd til å bli undersøkt [16]. Primærlegen har en viktig rolle i å sørge for at pasienter med diabetes blir screenet for diabetisk øyesykdom, men de er ofte uvitende om retningslinjene for screening.

Metoder for screening: Screening for DR gjøres oftest enten direkte av en oftalmolog eller ved fotografisk screening. I et direkte screeningprogram blir pasienten kalt inn regelmessig til øyelege. Pasienten får en standard øyeundersøkelse, og fundus blir undersøkt med spaltelampebiomikroskopi eller eventuelt indirekte oftalmoskopi. Fundusfotografi kan taes for dokumentasjon. Ved fotografisk screening taes fundusfotografi og fotografiet blir gradert av en oftalmolog senere. Fotografisk screening har vist god sensitivitet og spesifisitet i å oppdage diabetiske øyeforandringer [33]. Ved telescreening for DR blir fundusfotografi og klinisk bakgrunnsinformasjon vurdert langt borte fra der pasienten ble undersøkt. Telescreening er særlig viktig der det er mangel på oftalmologer som kan vurdere retinopati, spesielt i geografisk avsidesliggende områder [33]. Hutchinson et al. vurderte hvilke screeningtester som var mest effektive basert på

tilgjengelige studier. De konkluderte med at den mest effektive strategien for testing var retinal fotografi gjennom dilatert pupille, i tillegg til oftalmoskopi hvis fotografiene ikke var mulig å gradere [14].

Screening intervaller: Det er svært uvanlig å se DR hos barn under 12 år som får standard behandling [7, 33], og screening for diabetisk øyesykdom trenger derfor ikke starte før denne alderen [33]. The American Diabetes Association sin retningslinjer indikerer at pasienter i alderen 12-30 år som har hatt diabetes i 5 år skal ha øyeundersøkelse. Pasienter med type 2 diabetes skal undersøkes ved diagnosetidspunktet. Etter første undersøkelse skal de få øyeundersøkelse hvert år, og hyppigere hvis det er indisert [11]. The Retinopathy Working Party har foreslått en screeningprotokoll i Europa som anbefaler at alle diabetespasienter bør undersøkes på diagnosetidspunktet, og minst annethvert år deretter, og minst hvert år hvis det oppdages retinopati, eller hyppigere hvis det er behov for det. I Sverige er de nasjonale retningslinjene regelmessig screening av alle diabetikere hvert annet år. Javitt et al. undersøkte fem forskjellige screeningstrategier ved å bruke en datamodell. De sammenlignet 6 måneder, hvert år og hvert annet år, og konkluderte med at undersøkelse av pasienter uten retinopati hvert år, og de med retinopati hver 6. måned gav den beste kostnad-nytte effekten. Men det må taes med i vurderingen at dette er teoretiske kalkuleringer. Det islandske screeningsystemet har hatt stor suksess med undersøkelse hvert annet år hos de uten retinopati, hvert år hos de med bakgrunnsretinopati og hyppigere hos de med mer alvorlig retinopati.

Kostnadene ved blindhet er mye høyere enn kostnadene ved å screene for DR. Kostnaden ble i Torino (1999) beregnet å være ca. 25 euro per pasient som screenes, og ca 550 euro per pasient som får laserbehandling som et resultat av screening [27]. Screening for DR, og nødvendig etterfølgende behandling er en av de mest kostnadseffektive medisinske prosedyrene som er kjent i dag, med 3910 US dollar per Quality Adjusted Life Years (QALY) per syn som reddes [27, 33].

DR oppfyller kriteriene for screening [33]. Sykdommen er godt definert, prevalensen og progresjonsraten er kjent, og det finnes effektiv behandling. Screening for DR kan gjøres enkelt, og metodene som brukes har høy sensitivitet og spesifisitet for DR. Fasiliteter for et screeningprogram inkluderer utstyr som ofte finnes i de fleste øyeklinikker. Og sist, men ikke minst, så er screening for diabetisk øyesykdom svært kostnadseffektivt. Primærhelsetjenesten bør være med og identifisere pasienter med risiko for DR, kontrollere for andre risikofaktorer for DR og henvise de til screening og behandling.

Risikofaktorer

Hyperglykemi

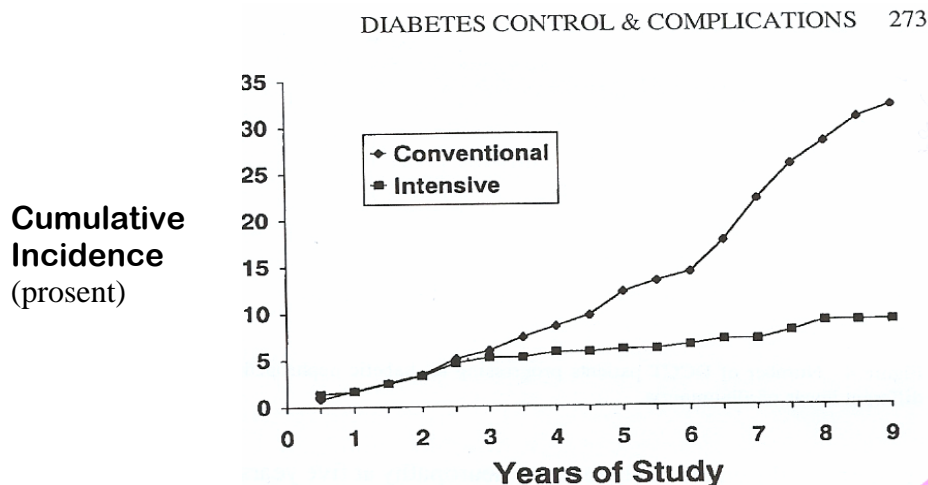
Den viktigste risikofaktoren for utvikling av DR er den totale glukosebelastning over tid [9]. Flere epidemiologiske studier og klinisk forskning har vist en sterk sammenheng mellom hyperglykemi og utvikling samt progresjon av DR [1, 5, 11, 16, 17, 18, 27, 29, 31]. Vi vil i det følgende kapittel ta for oss flere studier som viser denne sammenhengen.

Den første relevante studien som ble gjennomført var en kohort studie kalt The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy (WESDR) [17, 31]. Studien var populasjonsbasert med 2990 pasienter med diabetes som gikk til primærhelsetjenesten i sør-Wisconsin fra 1979 til 1980. Utvalget representerte en gruppe der sykdommen var diagnostisert før 30 års alder (tidlig debut), og et utvalg av pasienter der diagnose tidspunktet var over 30 år (sen debut). Denne siste gruppen ble inndelt i to undergrupper; 1) pasienter som ikke ble behandlet med insulin (53,7 %) og 2) pasienter som ble behandlet med insulin (46,3%). Studien undersøkte pasientene ved studiens start, etter 4 år og etter 10 år.

I alle tre gruppene ble det funnet en signifikant sammenheng mellom utgangs HbA1c og insidens av DR, progresjon av DR og progresjon til PDR. Det ble også funnet en sammenheng mellom både utgangs HbA1c og makulaødem i tidlig debut- og sen debutgruppen, og utgangs HbA1c og synsreduksjon hos pasienter behandlet med insulin. Etter å ha kontrollert for andre risikofaktorer var utgangs HbA1c den viktigste risikofaktoren for insidens og progresjon av retinopati [17]. Det viste seg også at nivået av hyperglykemi, og ikke hvilken type diabetes, var den viktigste prediktor for forekomst og progresjon av retinopati [16]. Av pasientene falt kun 6,7 % av de med tidlig debut, 9,5 % av sen debut insulinavhengig og 34,8% av ikke insulinavhengig innenfor to standardavvik av gjennomsnittlig HbA1c for normalbefolkningen uten diabetes [16, 17]. Selv om disse tallene er fra 1980-1982, viser det at det er en stor gruppe av både insulinavhengige og ikke-insulinavhengige som kan ha nytte av intensivering av blodsukkerbehandling [16].

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) er trolig den viktigste studien som er blitt gjennomført med henblikk på kontroll av blodsukkeret og komplikasjoner. DCCT studien var en randomisert, kontrollert klinisk studie som undersøkte om intensiv behandling av DM I pasienter kunne redusere risikoen for utvikling og alvorligheten av mikrovaskulære og nevrologiske komplikasjoner. Studien ble utført i 27 senter i USA og Canada og involverte mer enn 1400 pasienter og hadde en oppfølgingstid på gjennomsnittlig 6,5 år [5, 11, 31]. Pasientene ble delt inn i en primær intervensjonsgruppe som hadde kort varighet av diabetes (1- 5 år) og ikke tegn til retinopati, og en sekundær intervensjonsgruppe der pasientene hadde lengre varighet av diabetes (1-15 år) og diagnostisert bakgrunnsretinopati. I hver gruppe ble pasientene randomisert til enten konvensjonell behandling eller intensiv behandling. I den konvensjonelle behandlingsgruppen ble insulin administrert 1 eller 2 ganger daglig, med mål om å holde pasienten symptomfri for hyperglykemi. I den intensive behandlingsgruppen ble insulin

administrert 3 eller flere ganger daglig eller med insulinpumpe, opplæring i å selv kontrollere blodsukkeret minst 4 ganger daglig, diett opplæring samt månedlige kontroller. Ved intensiv behandling var målet å opprettholde blodsukkerverdier og HbA1c verdier innen for normalområdet hos pasienter uten diabetes. Gjennomsnittlig HbA1c ble målt til 7,23 % og gjennomsnittlig blodsukker verdi var 155 mg/dL. I motsetning ble det målt en gjennomsnittlig HbA1c verdi på 9,11 % og en gjennomsnittlig blodsukker verdi på 231 mg/dL i den konvensjonelt behandlede gruppen [5, 11, 31]. Påvisning av retinal sykdom ble gjort med øyebunnsfotografering hver 6 måned, og bildene ble gradert i et eget senter [11]. Den kumulative insidensen for retinopati var lik for den konvensjonelle og den intensivt behandlede gruppen for omlag 36 måneder, så begynte kurvene å skille lag. *Figur 1* [5].



Figur 1.

Etter ca. 5 år var den kumulative insidensen for retinopati i den intensivt behandlede gruppen ca. 50 % mindre enn for den konvensjonelle. Intensiv insulinbehandling reduserte den gjennomsnittlige risikoen for retinopati med 76% [5]. Intensiv terapi forsinket progresjon av retinopati med 54 % og utviklingen til PDR og NPDR med 47% [5, 29]. Det viste seg altså at effekten av intensiv insulinbehandling økte over tid. Pasientene i den konvensjonelle behandlingsgruppen opprettholdt den forventede økningen i progresjon av retinopati med økende varighet av diabetes. Til sammenligning hadde pasientene i den intensivt behandlede gruppen en mer stabil og til og med avtagende kurve i henhold til progresjon [5]. Innen hver undersøkte gruppe fant man at gjennomsnittlig HbA1c var den viktigste enkeltfaktoren til å forutse progresjon av retinopati. Den viste en kontinuerlig risikostigning uten en eksakt terskelverdi [31]. Den viktigste bivirkningen med intensivbehandling var en tre ganger økt risiko i hypoglykemiske anfall, inkludert en tre ganger økt risiko for koma eller kramper. Det ble også påvist vektøkning i gruppen med intensivt behandlede pasienter. Det ble ikke påvist noen forskjell mellom den intensivt behandlede gruppen og den konvensjonelle gruppen angående dødelighet, ketoacidose, nevrologiske, psykiske symptomer eller livskvalitet

[5]. DCCT konkluderte med at fordelene med intensiv behandling i forhold til å redusere progresjon av retinopati var vesentlig; den økte over tid, den stemte overens med alle målte resultater og var til stede ved hele alvorlighetsspekteret av retinopati undersøkt i studien [16].

Man har prøvd å finne ut hvilken sammenheng det er mellom blodsukker over tid og utvikling av DR. Høye verdier av langtidsblodsukker har innflytelse på både start og progresjon av retinopati, mens lave verdier ser ut til å ha marginal innflytelse. I følge Krolewski et al. er risikoen for DR minimal ved et HbA1c nivå mellom 6 % og 8 %, mens risikoen øker dramatisk ved HbA1c verdier over 8,5%. Dette indikerer at det finnes et terskelnivå for utvikling av retinopati [22]. Samme teori har Mathiesen et. al og Nagaraj et al. kommet frem til [7]. Mens analyser av dataene fra DCCT ser, som tidligere nevnt, ut til å følge en kontinuerlig eksponentiell kurve uten et bestemt terskelverdi [7, 8]. Denne ikke-lineære sammenhengen mellom komplikasjoner og HbA1c indikerer at absolutt risikoreduksjon reduseres eksponentielt med minkende HbA1c. Selv om det ikke er avklart om det finnes en terskelverdi, bør man forklare den ikke-lineære sammenhengen til pasienten slik at den minste forbedring i HbA1c kan være en motivasjon for å redusere den relative risikoen for utvikling av retinopati [7, 8].

DCCT studien undersøkte DM I pasienter som var tilnærmet uten komplikasjoner, mens DM II pasienter er oftest eldre, overvektige, hypertensive, med unormal lipidprofil og har en perifer insulinresistens. Hyperglykemi er kun en av risikofaktorene deres og dødsårsaken er som oftest makrovaskulær. Kan da resultatene fra DCCT studien direkte overføres til ikke-insulinavhengige diabetikere?

Analyser fra WESDR og lignende epidemiologiske studier har vist at sammenhengen mellom blodsukker og diabetiske komplikasjoner er identiske for type I og type II diabetikere [31]. Ved Kumanoto universitetet i Japan involverte man 110 pasienter med diabetes type II i en 6 års studie, og man fant tilnærmet identiske tall for blodsukkerverdier og risikoreduksjon som i DCCT studien [31].

The United Kingdom Prospective diabetes Studie (UKPDS) [18] var en randomisert, kontrollert klinisk studie som involverte 3867 nylig diagnostiserte DM II pasienter. Studien undersøkte hvilken effekt intensiv behandling (perorale medisiner eller insulinbehandling) hadde vedrørende DR målt opp mot konvensjonell behandling (dietrestriksjoner). Ved undersøkelse etter 12 år var progresjonen av DR redusert med 21 % og behovet for laserkoagulasjon var redusert med 29 % i den intensivt behandlede gruppen versus den konvensjonelle gruppen. Det var ingen forskjell i konvensjonell og intensiv behandling for forverring av synsstyrken målt over 3 år, heller ikke noe forskjell hos andelen som ble blinde. Men pasientene i den intensivt behandlede gruppen hadde signifikant flere alvorlige hypoglykemiske anfall og større vektøkning enn pasientene i den konvensjonelle behandlingsgruppen [18].

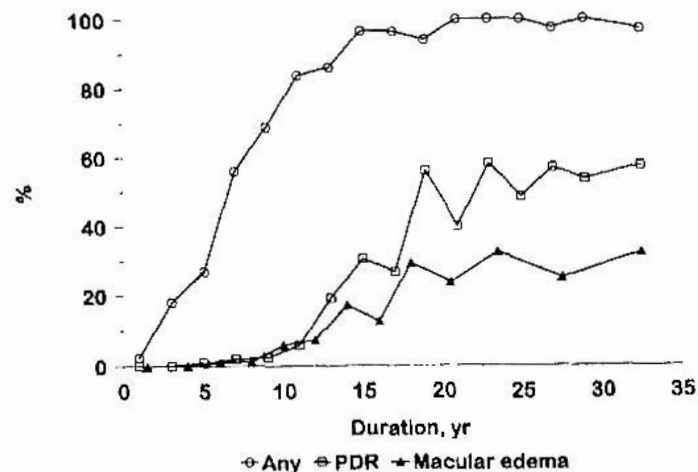
Ved DM II pasienter er behandlingsmål og behandlingen forskjellig fra DM I pasienter. Faren for hypoglykemiske anfall hos eldre pasienter må oppveies mot fordelene av

intensivbehandling av blodsukkeret ned mot normalområdet, og individuell tilpasning er en nødvendighet for tilpasning av behandling hos DM II pasienter.

Det er hevet over enhver tvil at hyperglykemi er en viktig risikofaktor for insidens og progresjon av DR. Data fra WESDR viser en sterk sammenheng mellom hyperglykemi og insidens og progresjon av DR hos både insulinavhengige og ikke-insulinavhengige diabetikere. DCCT studien viste at intensiv insulinbehandling DM I pasienter vil kunne redusere insidens og progresjon av DR, og fordelene med intensivbehandling oppveier ulempene for de fleste pasienter med DM I. Derfor bør intensiv behandling, med mål om å ha så tilnærmet normale blodglukoseverdier som mulig bestrebes hos de fleste pasienter med DM I. Resultatene fra UKPDS og DCCT har vært med på å støtte opp om American Diabetes Association's retningslinjer med et behandlingsmål for HbA1c på 7,0 % for pasienter med diabetes. Dog har data fra WESDR og the National Health and Nutrition Examination Survey III vist at få personer med diabetes vil nå dette målet [18].

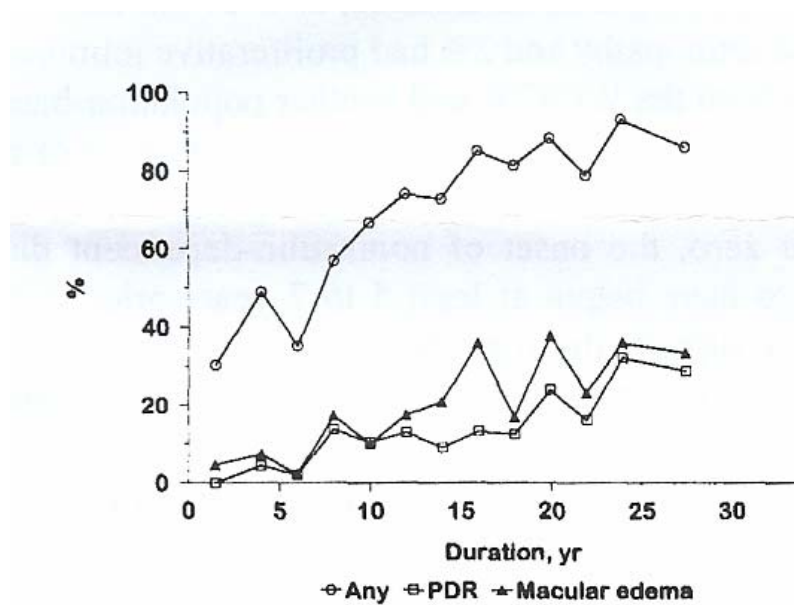
Varighet av diabetes og alder ved diagnosetidspunktet

Den vanligste senkomplikasjonen av DM er DR og nesten alle pasienter med DM utvikler før eller siden bakgrunnsretinopati [22]. Klein et al. fant av analyser fra WESDR at hos diabetikere så økte prevalens, insidens samt alvorlighet av retinopati med varighet av diabetes [29]. De så at etter 20 år med diabetes, hadde 99 % utviklet retinopati i pasientgruppen tidlig debut, 53 % hadde PDR og 29 % makulaødem. Figur 2 [16].

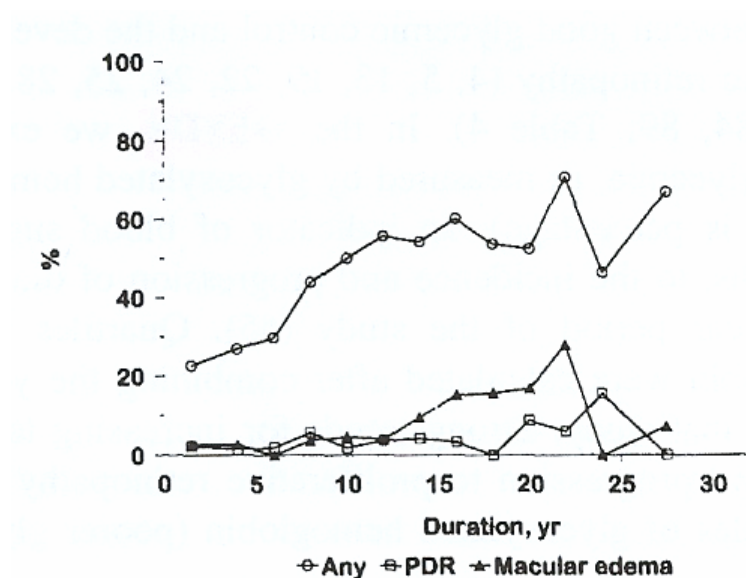


Figur 2.

Det ble funnet lavere tall for pasienter med sen debut av diabetes for både de som ble behandlet med insulin, *figur 3* [16], og de som ikke ble behandlet med insulin. *Figur 4* [16].



Figur 3



Figur 4.

Ved diagnosetidspunktet hadde flere pasienter med sen debut av diabetes DR enn de med tidlig debut [29]. Det er verd å merke seg at i gruppen med sen debut som ikke ble behandlet med insulin, ble det etter kun 3 års oppfølging funnet 23 % som hadde utviklet DR og 2 % som hadde PDR [16]. Man må ha i mente at hos DM II pasienter kan debut av påvisbar retinopati finne sted 4 til 7 år før diabetes er diagnostisert [29]. Men til tross for dette, har færre sen debut pasienter etter 20 år med diabetes påvisbar retinopati og PDR sammenlignet med tidlig debut pasienter [29].

EURODIAB var en tverrsnittstudie som involverte 3250 DM I pasienter undersøkt ved 31 forskjellige klinikker i Europa. Tidlig på 1990- tallet la de frem en rapport som viste lavere forekomst av DR enn i WESDR studien. Hos 35,9 % av de undersøkte fant man NPDR, mens hos 10,3 % fant man PDR. Etter 20 år med DM I hadde 82 % utviklet bakgrunnsretinopati, og etter 30 år fant man PDR hos 37 % [27].

Har bakgrunnsretinopati først blitt etablert, er risikoen for utvikling til PDR relativ stor. Første tilfelle av PDR skjer oftest etter 10 år med DM I, og forekomsten følger dernest en konstant insidensrate på 3 nye tilfeller per 100, uavhengig av varighet av IDDM. Dette konstante forholdet gjør at etter 40 år med DM I er den kumulative insidens på 62 %. Det at man ikke ser noen reduksjon av insidensraten for PDR, viser at dette er en komplikasjon som alle med DM I er sårbare for, lik som de er for NPDR. På den andre siden så er insidenskurven for start av retinopati eksponentiell sammenlignet med progresjonen til PDR som er konstant, og dette kan tale for at de bakenforliggende mekanismene til disse to prosessene er forskjellige [22].

Siden bakgrunnsretinopati er ekstremt sjelden hos pasienter som ikke har diabetes, men er nesten alltid å finne hos pasienter med en viss varighet av DM I, kan man konkludere at bakgrunnsretinopati er et resultat av å bli eksponert over tid for hyperglykemi [22]. Sammenhengen mellom hyperglykemi og utvikling av DR støtter også dette [22].

Prevalens og alvorlighet av DR hos DM I pasienter øker med alder, noe man ikke ser hos DM II pasienter. WESDR fant ingen sammenheng mellom insidens og progresjon av DR og alder ved diagnosetidspunkt hos noen av gruppene som ble undersøkt. Imidlertid fant Ballard, Melton og Dwyer et al. i en populasjonsbasert studie en lavere insidens av DR med økende alder [29].

Hos barn og ungdom er situasjonen annerledes og man har i lengre tid lurt på om varighet og glykemisk kontroll av diabetes før pubertet hadde noen innvirkning på utvikling av diabetiske komplikasjoner siden klinisk relevante retinale forandringer sjelden er funnet før pubertetsalder [7]. I tidlige studier har man funnet at hos pasienter med mangel av

veksthormon og i tillegg DM I, har pasientene ingen alvorlige retinale forandringer ved øyebunnsundersøkelse. Dette var det første som talte for at kjønnshormoner har innvirkning på utvikling av senkomplikasjoner hos diabetikere, og disse observasjonene førte til fjerning av hypofysen som en behandlingsform for å forbedre alvorlig DR, noe man senere har gått bort fra [7].

Hvis man kun ser på tidlige retinale forandringer ser det ut til at begynnende retinopati utvikles tidligere hos ungdom med diabetesdebut i puberteten, enn hos de med diabetesdebut prepubertalt [8]. Likevel ser man at den postpubertale varigheten fra puberteten til de tidlige forandringene er kortere hos de diagnostisert med diabetes prepubertalt sammenlignet med de diagnostisert pubertalt og postpubertalt. For tidlige retinale forandringer er median postpubertal varighet ca. 3 år kortere hos de med debut av diabetes prepubertalt, og denne forskjellen øker til 7 år når man ser på bakgrunnsretinopati. Den totale varigheten av diabetes frem til at retinopati utvikles blir dermed kortere for de som er diagnostisert med diabetes prepubertalt, og dette kan tale for at puberteten har en akselererende effekt på utviklingen av mikroangiopati [7]. Klein et al. fant at postmenarke DM I pasienter hadde økt risiko for å få retinopati sammenlignet med premenarke DM I pasienter [8, 29]. Glodstein et al. forklarte den raskere utvikling av DR hos jenter sammenlignet med gutter, med at jenter kommer tidligere i puberteten enn gutter. Postpubertalt ble progresjon av retinopati tilnærmet lik for gutter og jenter [8]. EURODIA-PCS, som er en oppfølgingsstudie av EURODIAB, viste i tillegg at debut av diabetes før puberteten var en uavhengig faktor for senere progresjon av DR til PDR [27]. Det er nå slått fast at det prepubertale forløpet av diabetes er viktig for utviklingen av vaskulære forandringer i og etter puberteten, og det er derfor viktig og prøve å oppnå så god glykemisk kontroll som mulig i den prepubertale fasen [7, 8].

Det er en klar sammenheng mellom varighet av diabetes og utvikling av retinopati. Etter 20 år med diabetes vil nær sagt alle ha en eller annen form for DR. Alder ved diagnosetidspunktet av diabetes hos voksne ser ikke ut til å ha noen innvirkning på utvikling av retinopati. Men hos barn/ungdom ser man at de som er diagnostisert prepubertalt har en kortere totalvarighet av diabetes før utviklingen av retinopati sammenlignet med de som er diagnostisert pubertalt og postpubertalt. Dette kan tale for at puberteten har en akselererende effekt for utvikling av retinopati.

Forbedring av glykemisk kontroll

En uventet bivirkning av forbedring av blodsukkeret er forverring av DR. Dette fenomenet er rapportert i intervensjonsstudier på 1980-tallet, og det ble også bekreftet av DCCT studien [27]. Det ble sett hos en del pasienter som på forhånd hadde mild grad av retinopati, at det tilkom en rask forverring ved intensivering av insulinbehandlingen. I mange tilfeller gikk retinopatien helt eller delvis tilbake etter noen måneder, særlig der forandringene var beskjedne i utgangspunktet. I en del tilfeller der det forelå mer uttalt NPDR, ble det beskrevet permanent forverring i form av proliferasjoner, glasslegemeblødninger og makulaødem [37].

I DCCT studien påviste man tidlig forverring etter 6 til 12 måneder hos 13,1 % av de pasientene som fikk intensiv insulinbehandling og hos 7,6 % av de pasientene som fikk konvensjonell behandling. Etter 18 måneder var det skjedd en tilbakegang hos 51 % og 55 % i de respektive gruppene. Tidlig forverring var likevel en markør for fortsatt forverring av retinopati, slik at ytterligere utvikling fra 18-månedersnivået var omtrent dobbelt så hyppig hos pasienter med tidlig forverring som hos dem uten [37]. Imidlertid var langtidseffekten av intensivbehandling så god at det endelige resultatet var bedre hos intensivbehandlede pasienter som fikk tidlig forverring enn hos konvensjonelt behandlede uten tidlig forverring. Ved undersøkelse av pasientene etter 4 år eller mer fant man til slutt en risikoreduksjon på nesten 80 % for DR i den gruppen som fikk intensiv behandling [37].

De viktigste risikofaktorene for tidlig forverring var høyt HbA1c før behandlingsstart, hvor mye HbA1c falt etter start av behandlingen og lang diabetesvarighet. Grad av retinopati ved behandlingsstart var en risikofaktor for utvikling av bomullsflekker og IRMA [37]. Roysarkar et al., Henricsson et al. og Tovi et al. har også beskrevet tidlig forverring hos DM II pasienter [27, 37]. Det bør nevnes at i DCCT studien fant man ikke noen forskjell i forekomst av tidlig forverring hos dem som fikk hele HbA1c fallet i løpet av 3 måneder, og de som tok det gradvis ned over 6 til 9 måneder, men studien var imidlertid ikke konstruert for å belyse dette spørsmålet [37].

Mekanismene for tidlig forverring av retinopati er ikke fullstendig klarlagte. Forstyrrelser i autoreguleringen og blodgjennomstrømningsmønsteret kan være viktige patogenetiske faktorer [37]. Hos diabetikere som allerede har etablert noe retinal iskemi kan man se en tidlig forverring av DR. Dette tyder på at ved å senke blodsukkeret senker man òg blodgjennomstrømmningen til retina og dermed forverrer perfusjonsforholdene [27]. Men Gundtwald et al. undersøkte blodgjennomstrømmningen i retina målt før og etter rask forbedring av blodsukkerverdier, og de fant at blodgjennomstrømmningen heller øket enn minket hos pasienter som fikk forverring av DR [27]. Chantelau et al. har vist at økte insulinkonsentrasjoner øker syntese og frigjøring av insulinlignende vekstfaktor (IGF-1) i leveren, som igjen kan være involvert i fibrovaskulær proliferasjon og retinal fremstilling av VEGF [27]. Fall i blodgjennomstrømmningen i retina kort tid etter gjennomføring av streng diabetesregulering, ser ut til å være forbundet med lav risiko for utvikling av tidlig forverring, mens en blodgjennomstrømmning over normalen i makula og fravær av reduksjon i retinal blodgjennomstrømmning er prediktorer for tidlig forverring [37]. Selv om tilstanden kan være selvbegrensende og forbigående bør klinikere ta forverringen alvorlig når de vurderer å intensivere behandlingen hos dårlig regulerte pasienter med moderat til alvorlig DR. Det finnes ikke nok eksperimentelle bevis for å støtte rask eller mindre rask redusering av HbA1c. Det beste rådet er å gjøre en grundig øyebunnsundersøkelse før start av intensiv insulinbehandling av dårlig regulerte pasienter, og hvis DR er tilstede bør man sjekke retina hver 3. til 4. måned. Pasientene bør bli informert om at forbedring av blodsukkeret kan føre til forbigående forverring av DR, og at laserbehandling kanskje vil komme på tale [27].

Hypertensjon

Diabetes og hypertensjon er blant de vanligste helseproblemene i vestlige land. Pasienter med diabetes mellitus har ofte ledsagende hypertensjon. Epidemiologiske data vedrørende assosiasjonen mellom hypertensjon og DR har vært uoverensstemmende.

I WESDR var diastolisk BT en signifikant prediktor for progresjon av DR og insidensen av PDR hos pasienter med type 1 diabetes (tidlig debut). Men hos pasienter med type 2 diabetes (sen debut) var verken systolisk eller diastolisk BT ved start assosiert med insidens og progresjon av retinopati [18]. Type 1 diabetikere i WESDR studien med systolisk og diastolisk BT i det laveste kvartilet hadde signifikant lavere risiko for progresjon til PDR sammenlignet med de med BT i det høyeste kvartilet (29,6 % versus 52% og 25,7% versus 52,8%, henholdsvis). Lignende funn ble observert i en studie på afroamerikanere med type 1 diabetes der pasienter i det høyeste kvartilet av systolisk og diastolisk BT hadde henholdsvis 7,9 og 4,3 ganger høyere sannsynlighet for å utvikle PDR, enn pasienter med BT i det laveste kvartilet [1].

Flere tverrsnittsstudier og prospektive studier har demonstrert at økt BT kan ha en skadelig effekt på utvikling og progresjon av DR. Men en assosiasjon mellom hypertensjon og DR har likevel ikke blitt observert i alle kliniske studier. En oversiktsartikkel av epidemiologiske artikler på dette temaet viser denne variabiliteten [1]. Totalt er det ca. totredjedeler av rapportene som viser en sammenheng med diastolisk, systolisk BT eller begge. Noen studier har demonstrert en sammenheng mellom systolisk BT og utvikling av DR, mens andre bare observerer en assosiasjon med diastolisk BT. Tverrsnittsstudier og prospektive studier av eldre pasienter med type 2 diabetes har ikke vist en signifikant effekt av verken diastolisk eller systolisk BT på prevalensen av DR. De fleste prospektive longitudinelle studiene av yngre pasienter demonstrerte en signifikant sammenheng mellom hypertensjon og DR, alle utenom en siden 1980. Det er mulig at diastolisk BT er særlig viktig blant pasienter med type 1 diabetes, siden 6 av 10 prospektive studier som involverte type 1 diabetikere bare demonstrerte en signifikant sammenheng mellom DR og diastolisk BT. Motsatt kan systolisk BT være viktig hos pasienter med type 2 diabetes.

Studier som er blitt gjort for å vurdere effekten av hypertensjonbehandling på progresjonen DR er EUCLID studien, UKPDS studien, ABCD trial og DIRECT [12]. EUCLID studien undersøkte normotensive type 1 diabetikere som ble randomisert til behandling med ACE-hemmer (lisinopril) eller placebo. Denne studien viste en statistisk signifikant reduksjon (50 %) i progresjon og insidens av retinopati hos de pasientene som fikk lisinopril over en 2 års periode, sammenlignet med gruppen som ikke fikk antihypertensiv medikasjon. Progresjonen til PDR ble også redusert (82 %) i gruppen som fikk lisinopril sammenlignet med gruppen som fikk placebo [12, 18].

UKPDS studien viste at insidens av retinopati var assosiert med systolisk BT hos type 2 diabetikere. Reduksjon i BT reduserte risikoen for utvikling og progresjon av DR. Denne studien ble utført på pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon for å finne ut om enten en betablokker eller en ACE-hemmer kunne forsinke utvikling og progresjon av

DR. 1148 pasienter ble randomisert til intensiv kontroll av BT med enten atenolol (400 pasienter) eller captopril (358 pasienter) eller til en mindre intensiv kontroll av BT med andre blodtrykkssenkende medikamenter (390 pasienter). Etter 9 års oppfølging hadde de pasientene med intensiv blodtrykkskontroll et gjennomsnitts BT på 144/82 mmHg og de med mindre intensiv kontroll 154/87mmHg [27]. Det ble funnet at de med intensiv blodtrykkskontroll hadde 35 % reduksjon i behov for behandling med fotokoagulasjon sammenlignet med de med mindre intensiv blodtrykkskontroll[1, 12, 18]. 10mmHg reduksjon av systolisk BT og 5mmHg reduksjon av diastolisk BT ga 34 % reduksjon i progresjon av DR og 47 % reduksjon i insidensen av forverring av synet[12, 18, 27]. Det var 24 % risikoreduksjon for utvikling av korbussblødning og 29 % risikoreduksjon for utvikling av blindhet [1]. Behandling med betablokker og ACE hemmer var like effektiv i å redusere risikoen for mikrovaskulære komplikasjoner [1, 12, 18, 27]. Det at både ACE-hemming og betablokkade resulterte i reduksjon av DR taler for at blodtrykksreduksjon alene, i stedet for hemming av ACE, er viktigst. Men dette blir fremdeles debattert [1]. Effekten av blodtrykkskontroll var uavhengig av effekten av glykemisk kontroll. Disse resultatene støtter anbefalingene om streng blodtrykkskontroll av pasienter med type 2 diabetes for å forhindre synstap på grunn av DR [18].

ABCD trial var en prospektiv, randomisert studie som sammenlignet effekten av intensiv og moderat blodtrykkskontroll hos 470 hypertensive type 2 diabetikere. De ble randomisert til enten nisoldipine (kalsiumantagonist) versus placebo eller enalapril (ACE-hemmer) versus placebo. Etter 5 års oppfølging var det ingen forskjell mellom den intensive og den moderate gruppen, og det var liten forskjell mellom nisoldipine versus enalapril i progresjonen av DR. Forfatterne konkluderte med at mangel på effekt i deres studie sammenlignet med UKPDS kan ha vært et resultat av dårligere glykemisk kontroll i ABCD enn i UKPDS eller kortere periode (5 år versus 9 år i gjennomsnitt for UKPDS) [1].

DIRECT programmet ble designet for å finne ut om blokkade av RAS (renin-angiotensin-systemet) med en AII-reseptor blokker (Candesartan) kunne redusere utviklingen og progresjonen av DR hos pasienter med type 1 og type 2 diabetes. RAS blir aktivert av kronisk hyperglykemi (Andersen et al.) og det er rapportert økte nivåer av AII i glasslegemet hos pasienter med PDR og DME (Danser et al) [12]. AII kan føre til økt vaskulær permeabilitet og neovaskularisering i samarbeid med VEGF. Altså er det mulig at ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere kan være nyttige terapeutiske midler mot progresjon av DR uavhengig av blodtrykksreduksjonen [12]. Chaturverdi postulerte at ACE-hemmere kanskje har en effekt uavhengig av redusert BT [18]. Men som nevnt tidligere er dette fremdeles debattert.

Totalt sett virker hypertensjon å være en signifikant risikofaktor for utvikling og progresjon av DR, og bør kontrolleres godt. Blodtrykksreduksjon har god effekt på forhindre DR. Blodtrykket bør mest sannsynlig holdes så lavt som mulig inntil resultatene fra spesifikke studier som undersøker hvilke blodtryksnivåer som kreves for å unngå endeorganødeleggelse hos diabetikere er kjent.

Graviditet

Det er kjent at retinopati kan debutere og utvikle seg raskt under graviditet. Før ble mange kvinner med diabetes rådet til å ta abort eller unngå å bli gravid fordi risikoen for å utvikle mikrovaskulære komplikasjoner var høy. I dag er det få som har uønskelige langtidseffekter på øyet dersom de blir godt monitorert.

Årsaken til progresjon av DR under graviditet er ikke fullstendig klarlagt, men skyldes trolig den plutselige forbedringen i glykemisk kontroll, hormonelle forandringer og økt blodgjennomstrømning i retina. Sone et al. fant at progesteron var assosiert med økt produksjon av VEGF. Dette har vært assosiert med progresjon og utvikling av DR. Disse resultatene passer med at kvinner med diabetes har et høyere progesteronnivå i serum. En annen mulig patogenetisk mekanisme er at økt retinal blodgjennomstrømning fører til skade av endotel. Blodgjennomstrømningshastigheten i retina er økt ved graviditet og øker mest hos pasienter med diabetes [32]. Placenta produserer angiogenetiske faktorer som muligens kan føre til progresjon av retinopati. I tillegg er det høye konsentrasjoner av human placenta lactogen under svangerskapet, og det er teoretisk mulig at dens veksthormonlignende effekt kan affisere retina. 10-20% av kvinner med diabetes utvikler svangerskapsindusert hypertensjon. Hypertensjon er assosiert med signifikant økt risiko for progresjon av retinopati under svangerskapet [28].

Flere studier har sett på sammenhengen mellom graviditet og progresjon og utvikling av DR. Studiene er vanskelige å sammenligne på grunn av pasientenes ulike etnisitet, alder og varighet av diabetes. Mange av rapportene er begrenset av små utvalg, kort oppfølgingstid og mangel på ikke-gravide kontrollgrupper. Klein et al utførte en prospektiv studie hvor de sammenlignet 171 gravide og 298 ikke-gravide kvinner med diabetes. Etter å ha justert for varighet av diabetes, glykemisk kontroll og blodtrykk var graviditet en stor risikofaktor for progresjon av DR. Moloney og Drury fant og en slik sammenheng [2].

Hellstedt et al. studerte mikroaneurysmedannelse under graviditet og regresjon postpartum hos pasienter med mild retinopati. Antall mikroaneurysmer økte under svangerskapet, men antallet sank raskt fra 6 måneder postpartum. Et større fall i glykosylert hemoglobin var assosiert med mer mikroaneurysmedannelse [28, 32].

Både DIEP-studien, en prospektiv kohortstudie med 140 gravide pasienter, og DCCT, en studie som inkluderte 680 gravide kvinner, fant at kvinner med den dårligste glykemiske kontrollen før graviditet og den største reduksjonen av glykosylert hemoglobin i starten av graviditeten, hadde økt risiko for progresjon av DR. DIEP-studien rapporterte at DR ble forverret hos 58 % av de med akutt glykemisk kontroll [32]. 29 % av de med moderat NPDR før graviditet utviklet proliferative endringer under graviditeten, i motsetning til de med mild NPDR der bare 6,3 % progredierte til PDR [1, 2].

I en oversiktsartikkel av Star og Carpenter ble det sett på studier gjort etter 1980 [32]. Av de som ikke hadde retinopati før graviditet, var det 14,3 % som utviklet bakgrunnsretinopati; ingen utviklet PDR. Av pasienter med bakgrunnsretinopati

diagnostisert før eller ved start av graviditet, var det 38,5 % som fikk progresjon av bakgrunnsretinopati, og i tillegg 9,6 % som progredierte til PDR. Til sammenligning var det 18 % i ikke-gravid kontrollgruppen som hadde progresjon av bakgrunnsretinopati i samme periode. Ingen i kontrollgruppen utviklet PDR. Effekten av graviditet på pasienter med etablert PDR før de ble gravide er vanskelig å vurdere fordi tidligere fotokoagulasjon påvirker den kliniske forløpet til retinopati. 53 % av pasientene med PDR fikk videre progresjon av retinopati. De pasientene som hadde ubehandlet PDR før svangerskapet fikk en mer alvorlig forverring. I samsvar med disse funnene studerte Kitzmiller et al gravide diabetikere med og uten laserbehandling før graviditet. Pasienter som hadde fått laserbehandling før graviditet hadde ingen signifikant endring i deres øyesykdom [32]. Pasienter med PDR har signifikant risiko for synstruende retinal sykdom under graviditet, og risikoen er høyere hos kvinner som ikke har fått fotokoagulasjonsbehandling før de ble gravide [32].

Noen retrospektive studier har sett på langtids effektene av graviditet, og vurdert sammenhengen mellom graviditet og mikrovaskulære komplikasjoner. Hemachandra et al. undersøkte prevalens av PDR hos 160 para og nullipara kvinner med diabetes og fant ingen forskjell [28, 32].

I en kohortstudie evaluerte Carstensen et al 44 para og nullipara kvinner. 16 ble fulgt i mer enn 10 år etter fødsel. De fant ingen signifikant forskjell i prevalens av DR i de to gruppene [32]. Kaaja et al. studerte 26 kvinner 7 år etter fødsel og sammenlignet dem med 16 nullipara kontroller og fant ingen forskjell mellom de to gruppene [28, 32]. Disse studiene antyder at graviditet ikke fører til en høyere risiko for mer alvorlig retinopati over lengre tid. Effekten av antall graviditeter er også studert. Klein et al. sammenlignet 200 kvinner med og 197 kvinner uten tidligere graviditet. De fant ingen forskjell i alvorlighetsgrad av retinopati i de to gruppene. Antall graviditeter syntes ikke å ha skadelig effekt [2, 32]. I en tverrsnittsstudie undersøkte Chaturverdi et al. prevalensen av retinopati i 776 nullipara og 582 para kvinner med type 1 diabetes og fant at prevalens av retinopati var lavere hos de som hadde to eller flere svangerskap (35 %) sammenlignet med de som hadde et svangerskap (45 %) eller ingen svangerskap (48%) [28]. Deres funn antyder at graviditet ikke har permanente skadelige effekter på diabetisk øyesykdom. Det kan være et element av seleksjonsskjevhet fordi pasienter med mer alvorlig sykdom kanskje ikke blir gravid. De fleste kvinner bedrer den glykemiske kontrollen når de blir gravid, og mange fortsetter med dette etter graviditeten. Det er mulig at dette er en del av årsaken til at studier ikke har funnet at graviditet har uønskede effekter på øynene på lengre sikt.

De fleste pasientene som hadde progresjon av DR under graviditeten opplevde regresjon postpartum. Rodman et al. rapporterte at 85 % av pasientene med bakgrunnsretinopati før graviditet progredierte til en mer alvorlig bakgrunnsretinopati under svangerskapet, men 70% av disse hadde regresjon postpartum [32].

Rosenn et al. studerte effekten av hypertensjon på progresjonen av retinopati under graviditet hos 154 pasienter med diabetes og fant at progresjon av retinopati var

signifikant økt hvis pasienten hadde hypertensjon eller svangerskapsutløst hypertensjon. 55% utviklet progresjon sammenlignet med 25% hos normotensive gravide pasienter [2, 28,32].

Selv om vaginal fødsel er assosiert med repeterte og vedvarende valsalva manøver er det ikke assosiert med økt risiko for korpusblødning hos gravide pasienter med PDR. Vaginal fødsel er derfor ikke kontraindisert hos disse pasientene [1, 32].

Pasienter med mild retinopati bør undersøkes hver 3. måned. Pasienter med moderat retinopati bør undersøkes igjen etter 6 uker, og følges opp hver 2. måned hvis det ikke er progresjon. Ved øyeforandringer er undersøkelse indisert hver 4-6 uke [2, 32].

Fotokoagulasjon bør utføres hvis det tilkommer proliferative endringer. Pasienter med svangerskapsdiabetes trenger ikke screenes for retinopati [32]. Fundusfotografi og laserfotokoagulasjon kan trygt utføres under svangerskapet. Fluoresceinangiografi er relativt kontraindisert under svangerskapet fordi potensialet for teratogenesitet er usikkert, men det har ikke vært assosiert med noen spesifikke føtale anomalier.

Effekten av graviditet på DR er hovedsaklig bestemt av alvorligheten av retinopati når pasienten blir gravid. Andre risikofaktorer for utvikling av DR under graviditet er dårlig metabolsk kontroll før graviditet, rask reduksjon i glykosylert hemoglobin og ledsagende hypertensjon. De fleste som får øyeforandringer under svangerskapet får mest sannsynlig regresjon postpartum. Pasienter med signifikant bakgrunnsretinopati har høy risiko for utvikling av proliferative forandringer under svangerskapet og må følges nøye opp. Pasienter med proliferativ sykdom bør laserbehandles før de blir gravide fordi dette forhindrer videre forverring under svangerskapet. Dersom gravide kvinner med diabetes blir godt monitorert og får behandling til riktig tid er det svært få som får forverring av øyesykdom. De fleste kvinner med diabetes kan i dag forsikres om at det er lite sannsynlig at graviditet kommer til å ha skadelig effekt på øynene deres på lang sikt.

Lipider

Sammenhengen mellom hyperlipidemi og DR har interessert klinikere i flere tiår. Hyperlipidemi er en klar risiko for utvikling av nefropati. Effekten av serum lipider på DR er mindre sikker [1]. Noen tverrsnittsstudier viser en assosiasjon mellom retinopati og total kolesterol og HDL (high density lipoproteins), men ikke triglycerider, andre en assosiasjon med bare triglycerider, og andre igjen ingen assosiasjon i det hele tatt [1]. Akkumulering av harde eksudater kan føre til synstap [4, 27]. I WESDR var et høyere totalt serumkolesterol assosiert med høyere prevalens av harde eksudater hos de som hadde insulinavhengig diabetes [4, 18]. Tverrsnittsanalyse av WESDR data viste at kolesterolnivåer ikke kunne forutsi alvorligheten av DR hos verken type 1 eller type 2 diabetikere, men at det var assosiert med alvorligheten av harde eksudater [1]. I EDTRS hadde pasienter med økt total kolesterol eller LDL (low density lipoproteins) signifikant høyere sannsynlighet for å ha harde eksudater enn de pasientene med normale nivåer. Høyere nivåer av triglycerider og VLDL (very low density lipoproteins) var også assosiert med økt risiko for utvikling av harde eksudater i makula og nedsatt syn [18].

Berlin Retinopathy Study fant en sammenheng mellom økte triglycider og lavere HDL nivå og DR [7, 8].

Noen studier har undersøkt effekten av lipidsenkende medikamenter på utviklingen av DR. Men ingen forsøk har hittil kunnet vise signifikant effekt. Muligens har for små utvalg og for kort oppfølgingstid vært begrensende faktorer [1]. Kliniske forsøk er startet for å undersøke effekten av statiner på å redusere risikoen for progresjon av retinopati [18]. Serumlipidnivået bør holdes lavt hos diabetikere uavhengig av retinopatistatus. Dette fordi en gunstig lipidprofil har en helsebringende effekt på kardiovaskulær morbiditet. Totalt sett synes det å være en sammenheng mellom lipidabnormaliteter og retinale harde eksudater og moderat synstap. Det er derfor viktig at øyelegen er med og passer på at diabetespasientene får deres lipidprofil vurdert.

Nefropati

DR og nefropati er nært beslektet. Store tverrsnittsstudier og longitudinelle studier har rapportert en sammenheng mellom proteinuri eller mikroalbuminuri og retinopati. Sammenhengen mellom DR og proteinuri er kompleks, og den hyppige forekomsten av samtidig retinal og renal angiopati kan reflektere felles predisponerende faktorer [1]. Hyperglykemi, varighet av diabetes og økt blodtrykk er risikofaktorer for både retinopati og nefropati.

Diabetisk nefropati kan forverre retinopati på en rekke ulike måter. Nyresvikt kan føre til anemi, og dette er vist å være en risikofaktor for DR. Erythropoietin-behandling av nefropatiassosiert anemi har vist å kunne gi bedring av diabetisk makulaødem [4]. Nefropati kan også føre til hypertensjon og hypoalbuminemi. Hypertensjon er en kjent risikofaktor for DR, og hypoalbuminemi er med og skifter starlingkreftene mot det ekstravaskulære rommet, som forverrer makulaødem [4]. Muligens fører nefropati til økt fibrinogen og lipidnivå, og dette kan også føre til forverring av DR [35].

Nesten alle med nefropati har også retinopati, ofte PDR, mens omtrent en tredel med PDR ikke har mikroalbuminuri. 85-99 % av type 1 diabetikere med vedvarende proteinuri har DR, mens bare 47-63 % med type 2 diabetes med vedvarende proteinuri har DR. Altså kan proteinuri hos type 2 diabetikere også skyldes andre årsaker enn diabetisk nefropati, f.eks. kardiovaskulære årsaker og urinveisinfeksjoner [27].

I Joslin Clinic Series utviklet 80 % av pasientene med persisterende proteinuri PDR, i motsetning til 25 % av pasientene uten proteinuri [20, 27]. Insidensen av PDR er 1 % hos de uten proteinuri, men øker til 10-15 % hos de med proteinuri. Insidensraten øker faktisk 3-4 år før start av nefropati, og DR har en tendens til å forverres raskere [27].

Klein et al. [20] undersøkte sammenhengen mellom uttalt proteinuri og insidensen av PDR i en populasjonsbasert studie i Wisconsin. Proteinuri ble målt ved første undersøkelse, og ble vurdert opp mot insidensen av retinopati 4 år senere. I gruppen med tidlig debut av insulinavhengig diabetes var den relative risikoen for utvikling av PDR hos de med proteinuri 2,32 sammenlignet med de uten uttalt proteinuri. I gruppen med sen debut av diabetes som fikk insulin var den relative risikoen 2,02, og for de som ikke

tok insulin var den 1.13. Etter å ha kontrollert for andre risikofaktorer, var sammenhengen statistisk grensesignifikant ($P = 0,052$) i gruppen med tidlig debut som hadde ingen retinopati eller tidlig NPDR ved første undersøkelse. De konkluderte med at uttalt proteinuri er en risikoindikator for utvikling av PDR hos pasienter med tidlig debut av diabetes. Det er vanskelig å evaluere en assosiasjon i sen debut gruppen som ikke tar insulin fordi de sjelden utvikler PDR., og som nevnt tidligere, skyldes proteinuri ofte andre årsaker hos disse pasientene.

I en prospektiv studie av 211 type 1 diabetikere var prevalensen av PDR hos type 1 diabetikere økt fra 7 % ved start av mikroalbuminuri, og 29 % 4 år etter start av mikroalbuminuri, sammenlignet med henholdsvis 3 % og 8 % hos pasienter uten vedvarende mikroalbuminuri [1]. Økt albuminekskresjon er også funnet å være en risikofaktor for retinopati i mange ulike etniske grupper. Tilstedeværelse av proteinuri ved start er assosiert med 95 % økt risiko for å utvikle makulaødem blant type 1 pasienter i WESDR. Resultater fra WESDR avslørte at halvparten av de med PDR, som hadde hatt type 1 diabetes i mer enn 10 år, hadde ledsagende proteinuri [1]. Men i Microalbuminuria Collaborative Study Group rapporten var ikke retinopati en signifikant uavhengig prediktor for albuminuri når det ble justert for andre prediktive variabler som HbA1c, blodtrykk og røyking.

Blindhet på grunn av DR er hyppig blant pasienter med nyresvikt. I Storbritannia var det i 1985 35 % av diabetikere som fikk dialysebehandling som var blinde [27]. Fremskritt i laserbehandling og vitreo-retinal kirurgi har nok hjulpet, blant annet ved å minimalisere risikoen for korpusblødning sekundært til heparin som pasientene får under dialysen [27]. De fleste pasientene som har fått nyretransplantasjon har også fått behandling for avansert PDR. Studier har rapportert at synet stabiliserte seg hos 48,8-100 % av pasienter etter nyretransplantasjon [1].

Pasienter med progressiv nyredysfunksjon bør monitoreres for rask forverring av retinopati. Motsatt må rask progressiv retinopati føre til evaluering av nyrene. Pasienter med nefropati har nesten alltid diabetisk øyesykdom, og har stor sannsynlighet for å utvikle synstruende DR. De bør derfor ha hyppige regelmessige øyebunnsundersøkelser.

Røyking

Røyking er en kjent risikofaktor for kardiovaskulær sykdom hos diabetikere og ikke-diabetikere, men effekten på mikrovaskulær sykdom er ikke så godt dokumentert. Røyking har vært relatert til utvikling og progresjon av diabetisk nefropati. Men effekten av røyking på DR er mer usikker. Noen studier har vist en sammenheng, mens andre ikke har det.

En oversiktsartikkel sier at røyking er demonstrert å være en viktig uavhengig variabel for utviklingen og progresjonen av retinopati hos voksne med diabetes [7]. Chase et al. fant at røyking var assosiert med forverring av DR [35]. Men i en studie av Moss et al. konkluderte de med at røyking ikke er en viktig risikofaktor for DR. Etter å ha kontrollert

for kjente risikofaktorer for insidensen og progresjonen av retinopati var antall pakkeår grensesignifikant ($P = 0,052$) i å forutsi insidensen av retinopati hos de med tidlig debut av diabetes. Røyking var ikke assosiert med insidensen hos de med sen debut av diabetes, og heller ikke med progresjon av DR eller progresjon til PDR i noen av gruppene [25]. Dette er i samsvar med Reichard og co som ikke fant noen sammenheng mellom røyking og progresjon av DR [35]. Røyking var faktisk assosiert med redusert progresjon av DR i UKPDS kohorten [27].

Det er kjent at røyking er en risikofaktor for hypertensjon og nefropati. Disse er igjen risikofaktorer for DR. Uansett bør røyking forhindres siden det fører til økt risiko for morbiditet og mortalitet. Det er kalkulert at den relative risikoen for mortalitet er omtrent dobbelt så høy for de pasientene med diabetes som røyker sammenlignet med de pasientene med diabetes som ikke røyker [26].

Alkohol

Det er få studier som har sett på effekten av alkohol på DR. Noen studier konkluderer med at alkohol er en risikofaktor for utvikling og progresjon av DR, mens andre ikke finner en slik sammenheng. En prospektiv studie i Skottland, utført av Young et al., viste at alkoholinntak var en risikofaktor for utvikling av DR [24]. Studien inkluderte 296 menn med diabetes. De fant at stordrikkere utviklet 2,25 ganger mer retinopati og 3,5 ganger mer alvorlig retinopati enn de som ikke drakk og de med et moderat alkoholforbruk. Alkohol var spesielt relatert til utvikling av makulaødem og PDR [35]. I motsetning til dette, fant Kingsley et al. i en tverrsnittsanalyse av 546 insulinavhengige diabetikere en høyere prevalens av alvorlig retinopati blant de som ikke drakk enn blant de som drakk alkohol. Men de rapporterte ikke konsumert alkoholmengde. En studie fra Italia viste at alkohol ikke var assosiert med DR og at alkohol kan ha en nyttig effekt hos yngre pasienter. De motstridende resultatene kan muligens forklares av de forskjellige drikkevaner i disse landene. Pasientene i den skotske studien var kanskje mer stordrikkere, mens den italienske studien observerte effektene i en typisk vindrikkende populasjon [35].

For å undersøke om alkoholkonsum var assosiert med prevalensen av DR undersøkte Moss et al pasienter fra WESDR. Etter å ha kontrollert for kjente risikofaktorer som varighet av diabetes, BT og glykosylert hemoglobin fant de lavere prevalens av PDR jo høyere gjennomsnitts alkoholforbruk pasientene med tidlig debut av diabetes. Odds ratio 0,49. Hos de med sen debut av diabetes var alkoholforbruk ikke signifikant assosiert med prevalensen av retinopati eller PDR. Moss et al. konkluderte med at alkoholkonsum ikke økte risikoen for retinopati, og at alkohol muligens har en nyttig effekt hos de med tidlig debut.

Det er vist at et moderat alkoholinntak øker nivået av HDL, og Klein et al. har vist en invers sammenheng mellom HDL og prevalensen av retinopati i hos de med tidlig debut [24]. I tillegg er alkohol assosiert med nedsatt plateaggregering og fibrinogennivå, og dette kan være nyttig i å forhindre progresjon av retinopati [24].

Et moderat alkoholforbruk synes ikke å forverre DR. Alkohol har en muligens en gunstig effekt. Stordrikkere har sannsynligvis økt risiko for utvikling av DR. Et stort alkoholforbruk fører til økt morbiditet og mortalitet og bør unngås hos både diabetikere og ikke-diabetikere.

Genetiske faktorer

Det er stor variasjon i debut og alvorlighet av DR hos pasienter med diabetes som alene ikke kan forklares av kjente risikofaktorer som varighet av diabetes, glykemisk kontroll og hypertensjon. Selv om de fleste med insulinavhengig diabetes utvikler retinopati, vil noen bare utvikle minimale endringer og ikke progrediere til PDR, mens noen utvikler PDR [6]. Denne variasjonen kan reflektere ulik genetisk predisposisjon.

Resultater fra DCCT har vist at retinopati hoper seg opp i familier [7, 36]. Risikoen for alvorlig DR er betydelig økt hos de som har søsken som er affisert [36]. Leslie og Pipe rapporterte at 21 av 31 tvillingpar med insulinavhengig diabetes hadde samme grad av retinopati [6]. Forskjellen i hyppighet av DR i etniske populasjoner antyder også at det er genetiske faktorer som påvirker eventuell utvikling av DR.

Mange gener er blitt undersøkt hos pasienter med diabetes, men få studier har kunnet vise en sterk assosiasjon mellom et gen og prevalens eller alvorlighet av retinopati. Loci som er undersøkt i studier er blant annet HLA-regiongener, AR2-genet som koder for aldose reductase i polyol reaksjonsveien, IgG- og IgM-gener, GLUT1-genet og ACE-genet som koder for angiotensin-converting enzymet. Noen loci har vist en svak assosiasjon med utvikling av alvorlig retinopati, andre har vist en viss beskyttende effekt. Det har så langt ikke vært mulig å reproducere disse funnene i flere populasjonsgrupper [36]. De fleste studiene er basert på et lite utvalg av pasienter.

Det er noen spesifikke HLA-DR antigener som er foreslått å kunne endre risikoen for utvikling av DR. I et utvalg av pasienter fra WESDR var oddsratio for å utvikle PDR 5 ganger høyere hos de som hadde DR4 og manglet DR3, enn hos de som ikke hadde noen av faktorene [6, 29]. Ludvigsen et al. foreslo at pasienter med DR3 hadde en mildere form for diabetes. Det er også foreslått at DR4 er assosiert med økt basalmembrantykkelse [6]. HLA-B8 og HLA-B15 har også blitt assosiert med alvorlighetsgrad av retinopati i noen studier, mens andre ikke har funnet en assosiasjon med HLA-B antigen [29].

Det ser det ut til at de samme genene som predisponerer for diabetes også predisponerer for PDR [6]. Alvorligheten av DR påvirkes av familiære faktorer, sannsynligvis også genetiske faktorer. Videre studier bør gjennomføres for å få mer kunnskap om sammenhengen mellom genetiske faktorer og DR.

Andre faktorer

Sosioøkonomiske aspekter.

DR er, som tidligere nevnt, den ledende årsak til reduksjon av syn i den arbeidende befolkning. I tillegg kommer alle de sosiale konsekvensene som synsreduksjon har for den enkelte. Klein et al. undersøkte om det var en sammenheng mellom DR og utdanning, personlig status og arbeidsforhold. De fant at PDR mer sannsynlig utvikles hos kvinnelige pasienter med tidlig diabetes debut og lav utdanning, enn hos de med høyere utdanning. Denne sammenhengen fant man ikke i gruppen for sen debut av diabetes. Det ble funnet en invers sammenheng mellom utdanning og insidens for synstap hos kvinner med tidlig debut av diabetes og menn med sen debut av diabetes [19]. Det er av andre funnet at det i utgangspunktet kan være vanskelig for unge diabetikere å få jobb, men menn med tidlig debut av diabetes samt PDR og som er i arbeid hadde en økt risiko for å bli arbeidsledig innen 4 år [27]. Det ble også funnet at gifte kvinner med tidlig debut av diabetes og synsreduksjon hadde en økt risiko for å bli skilt innen 4 år [27]. Groot et al. fant i en meta-analyse av 27 studier en signifikant assosiasjon for diabetes mellitus (begge typer) og flere komplikasjoner, blant annet for retinopati [10].

Det gjenstår fortsatt mange ubesvarte spørsmål angående de sosioøkonomiske faktorene og DR. Faktorer som ulik kulturell bakgrunn og livsstil er faktorer som vi savner mer informasjon om. Det gjenstår mye forskning på dette feltet for å eventuelt å finne noen sammenheng.

Anemi

Det er blitt sett en mulig assosiasjon mellom anemi og DR [1]. Omfattede studier har evaluert sammenhengen mellom hemoglobinverdier og DR [1]. Ved analyser av dataene fra EDTRS fant man at lav hematokrit var en uavhengig risikofaktor for utvikling av høyrisiko PDR og alvorlig synsreduksjon. En tverrsnittstudie utført av Qiao et al. fant man en fordobling av risikoen for en hver form for retinopati hos pasienter med en hemoglobinverdi under 12 g/dl sammenlignet med pasienter med høyere hemoglobinverdier. Der retinopati var etablert, fant man en 5 ganger økt risiko for alvorlig retinopati sammenlignet med pasienter med høyere hemoglobinverdier. Shorb rapporterte om 3 pasienter som hadde hatt diabetes i gjennomsnittlig 17 år med mild til moderat NPDR, der retinopatia raskt progredierte til PDR når pasientene utviklet jernmangelanemi [30]. Det er derfor viktig å forsikre seg om at pasienter med anemi og DR får adekvat behandling, tatt i betraktning den potensielle risikoen lavt hematokrit er [1].

Okulære faktorer.

Flere okulære faktorer ser ut til å kunne modulere utvikling og progresjon av DR. De alvorligste skadene på retina ved DM skyldes retinal iskemi. Tilstander som innebærer liten metabolsk aktivitet i retina synes til en viss grad å beskytte mot DR, selv etter mange år med diabetes. Ved utstrakt myopi og fremskreden glaukom med retinal atrofi er det velkjent at DR ikke utvikles i samme grad som hos de hvor retina er velfungerende.

Bulton et al. fant at myopi med choroidal degenerasjon, amblyopi, glaukom og utbredt gammel chorioretinopati beskytter mot DR. Hos pasienter med choroidal atrofi i et øye, kan PDR sees i det andre øye [35].

I analyser fra WESDR fant man at høyt okulært perfusjonstrykk lå forut for utvikling og progresjon av DR. Dette støttes av tidligere funn hos pasienter som har ulik utvikling av DR på hvert av øynene og der er minst retinopati i det øyet med lavest arterielt trykk [22]. Bakre glasslegemeløsning og vitrektomi kan forhindre progresjon av PDR på grunn av at "stillaset" som årene vokser inn i da er borte. Men det er ikke uvanlig at det utvikles små, bringebærlignende utvekster av årer som kan forårsake nye blødninger [35].

Utviklingen av katarakt kan forstyrre utviklingen samt prognosen for DR. Kirurgisk fjerning av katarakt kan forverre eksisterende makulaødem og PDR, og prosedyren kan óg fremskynde rubeosis iridis. Til og med fremre hyaloid fibrovaskulær proliferasjon, noe som er vanlig hos pasienter som har fått fjernet glasslegemet, kan oppstå i etterkant av ukomplisert kataraktkirurgi hos diabetikere. Man skal derfor etterstrebe og behandle retinopatien før kataraktkirurgi dersom ikke utviklingen av katarakten er kommet for langt [35].

Trening og fysisk aktivitet.

Hvilken effekt fysisk aktivitet har på DR er et tema til stadig bekymring. Fysisk aktivitet kan, enten direkte eller indirekte, ha en positiv effekt på diabetiske komplikasjoner. I seg selv kan aerob trening føre til bedre kondisjon, øke HDL-verdier, hjelpe til med å holde vekten, øke insulinsensitivitet og optimalisere blodsukkernivåer. Likevel er man bekymret for at fysisk aktivitet kan ha potensiell skadelig effekt på synet og gi forverring av retinopati, særlig når fremskreden retinopati allerede er etablert [1].

Generelt kan man si at trening og fysisk aktivitet ikke har vist noen sammenheng med forverring av DR. Tvert imot fant Rasminadatta et al. at for lite fysisk aktivitet kan være relatert til utvikling av DR hos DM II pasienter. Chruickshanks et al. gjorde en tverrsnittundersøkelse og fant at hos pasienter med tidlig debut av diabetes kunne et høyere nivå av fysisk aktivitet gi en redusert risiko for PDR hos kvinner, men denne sammenhengen ble ikke funnet hos menn. Av de kvinnene som deltok i denne studien, var det mindre sannsynlig at de kvinnene som enten var aktiv innen en lagidrett eller mente de hadde et anstrengende aktivitetsnivå, utviklet PDR enn resten av kvinnene som deltok i studien. Men samme forskergruppe gjorde noen år senere en studie som var prospektiv, og fant da ingen sammenheng verken hos menn eller kvinner.

Den potensielle risiko av fysisk aktivitet hos diabetikere er en forverring av komplikasjonene av PDR. Man er bekymret for at ved treningsindusert blodtryksstigning fører tap av autoregulering i retina hos personer med PDR til at det arterielle retinale perfusjonstrykk overstiger blødningsterskelverdien i de unormale retinale kar. En slik systolisk blodtryksøkning vil kunne gi en intraretinal, preretinal og/eller en glasslegemeblødning. Dog er en slik terskelverdien ikke kjent. Anderson gjorde en retrospektiv undersøkelse på 95 glasslegemeblødninger hos 72 diabetes pasienter. Den viste at forut for 84 % av blødningene drev pasientene ikke med noe mer anstrengende enn å gå. Chruickshanks et. al. fant at hos pasienter med DM I var det ingen som viste forverring av retinopati ved moderat trening [1].

Men bør man likevel være forsiktig med å drive hard fysisk aktivitet når PDR er etablert? Aiello et al. foreslår at generelt bør pasienter med PDR unngå anaerob trening og trening som involverer høyintensiv aerob, jogging eller tungvektstrening. Men lavrisiko trening, som svømming, gange, stasjonær sykling eller lavintensiv roing kan innebære en gunstig effekt på diabetes generelt og denne form for aktivitet bør man oppmuntre til [1].

Antikoagulasjon- og trombolysebehandling

Både EDTRS og Chew et al. rapporterte at bruk av acetylsalisylsyre hos diabetikere ikke er assosiert med økt risiko for blødning, og at det er ikke vist noen sammenheng med progresjon av DR eller makulaødem [1]. Ved bruk av fibrinolytiske medisiner reduserte man dødeligheten etter 35 dager med 21, 7 % hos diabetikere med hjerteinfarkt symptomer, men det ble ikke funnet en sammenheng med alvorlige blødningskomplikasjoner. Av ca 90 000 pasienter der 10 % var diabetikere, som har blitt inkludert i ulike kliniske studier hvor man så på trombolysebehandling ved hjerteinfarkt, er det ikke blitt rapportert noen okulære komplikasjoner [1].

P-piller

Det er blitt debattert om p-pillen kan være en risikofaktor for DR. Ulbig et al. observerte forverring av DR hos en del diabetiske kvinner som brukte høy-dose progesteronpillen [35]. Effekten av hormonbehandling er enda uklar. Klein et al. [15] evaluerte assosiasjonen mellom p-piller og utviklingen og alvorligheten av DR i en populasjonsbasert prospektiv studie av insulinavhengige diabetikere i alderen 14-30 år. Verken nåværende eller tidligere p-pillebruk eller antall år med p-pillebruk var assosiert med alvorlighet av retinopati etter å ha kontrollert for alder, varighet av diabetes, BT, HbA1c, proteinuri og BMI. De konkluderte med at det var behov for videre studier av flere typer prevensjonsmetoder hos kvinner.

De fleste studier støtter bruk av lav-dose monofasiske eller trifasiske p-piller hos unge diabetikere, i hvert fall på kortsikt [13, 23]. I noen tilfeller kan kobberspiral være en bedre løsning, særlig hos kvinner med vaskulær sykdom, PDR og nefropati [13]. Hvilken prevensjonsmetode som skal velges bør vurderes av pasienten i samarbeid med hennes lege.

Konklusjon

DR er en ledende årsak til synstap i den vestlige verden, og med den stadig økende forekomsten av diabetes gir dette grunn for bekymring. Et viktig mål i å forhindre diabetisk øyesykdom er å redusere forekomsten av diabetes.

Den viktigste risikofaktoren for utvikling og progresjon av DR er hyperglykemi over tid. Data fra WESDR viser en sterk sammenheng mellom hyperglykemi og insidens og progresjon av DR hos både insulinavhengige og ikke-insulinavhengige diabetikere. DCCT studien viste at intensiv insulinbehandling av DM I pasienter reduserer insidens og progresjon av DR. Det er i noen tilfeller sett at DR kan forverres kort tid etter intensivering av behandling. Denne tilstanden er oftest forbigående og selvbegrensede, men kan i noen tilfeller utvikle seg til svært alvorlig synstruende sykdom.

Data fra epidemiologiske studier har vist en sammenheng mellom hypertensjon, hyperlipidemi og DR, og kliniske forsøk har vist at intensiv kontroll av blodtrykket har redusert insidensen og progresjonen av DR. Det er foreløpig ikke vist at lipidsenkende medikamenter har noen effekt i å redusere progresjonen av retinopati. Diabetikere med nefropati har nesten alltid DR, og har stor sannsynlighet for å utvikle synstruende DR. En annen betydelig risikofaktor for DR er graviditet, men dersom gravide kvinner med diabetes blir godt monitorert, og får behandling til riktig tid, er det svært få som får forverring av øyesykdom.

Andre risikofaktorer for DR er genetiske faktorer, anemi, okulære faktorer, stort alkoholforbruk, sosioøkonomiske faktorer, og muligens røyking og hard trening. Antikoagulasjons- og trombolysebehandling er ikke vist å gi økt risiko for okulære komplikasjoner. Lav-dose p-piller har ikke vist økt risiko for DR, og kan trygt brukes hos unge diabetikere.

Primærhelsetjenesten må være med å identifisere pasienter med risiko for DR, kontrollere for andre risikofaktorer og henvise til regelmessig øyeundersøkelse og behandling. Oftalmologer har også et ansvar for å vurdere de systemiske faktorene som fører til utvikling og progresjon av DR, for å sikre at pasienten får optimal behandling i dette hensyn. Det er viktig at diabetikere får kunnskap om DR, og det er viktig å forklare dem hvorfor det er nødvendig med regelmessig øyeundersøkelse. Til tross for intensiv glykemisk kontroll og kontroll av andre risikofaktorer er det mange som utvikler DR. Flere studier for å få glykemisk kontroll bedre og tryggere trengs. Utvikling av alternative medisinske behandlinger for å forhindre DR blir forsket på, men det er foreløpig ikke vist effekt på utvikling og progresjon av DR. Regelmessig øyeundersøkelse og tidlig behandling av DR er svært kostnadseffektivt og forhindrer synstap. Identifisering av pasienter med risiko for synstruende DR og laserbehandling til rett tid er en av de viktigste utfordringene i dag.

Referanser

1. Aiello P, Cahill M, Wong J. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2001;132:760-776.
2. Best R, Chakravarty U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81:249-251.
3. Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Current Drug Targets*. 2005;6:475-486.
4. Colucciello M. Diabetic retinopathy. Control of systemic factors preserves vision. *Postgraduate Medicine*. 2004;116:57-64.
5. Crofford O. Diabetes Control and Complications. *Annual Review of Medicine*. 1995;46:267-279.
6. Cruickshanks K, Vadheim C, Moss S, Roth M, Riley W, Maclaren N, Langfield D, Sparkes R, Klein R, Rotter J. Genetic marker associations with proliferative retinopathy in persons diagnosed with diabetes before 30 yr of age. *Diabetes*. 1992;41:879-819.
7. Danne T, Kordonouri, Enders I, Hövener G. Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta paediatrica Supplement*. 1998;425:35-41.
8. Danne T, Kordonouri, Enders I, Hövener G, Weber B. Factors modifying the effect of hyperglycemia on the development of retinopathy in adolescents with diabetes. *Hormone research*. 1998;50(1):28-32.
9. DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complication trial. *Diabetes*. 1995;44:968-983.
10. De Groot M, Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. Association of Depression and Diabetes Complications. A meta-analysis *Psychosomatic Medicine*. 2001;63:619-630.
11. Fonseca V, Munshi M, Merin L, Bradford D. Diabetic retinopathy: A review for the Primary Care Physician. *Southern Medical Journal*. 1996;89:839-850.
12. Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2003; 23:495-501.
13. Gupta S. Clinical guidelines on contraception and diabetes. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 1997;2:167-171.

14. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keefe C, Khunti K, Baker R, Booth A. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy-a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2000;17:495-506.
15. Klein B, Moss S, Klein R. Oral contraceptives in women with diabetes. *Diabetes Care*. 1990;13:895-898.
16. Klein R. Diabetic Retinopathy. *Annual Review of Public Health*. 1996;17:137-158.
17. Klein R. Hyperglycemia and Microvascular and Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(2):258-268.
18. Klein R. Prevention of visual loss from diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology*. 2002;47(2):246-252.
19. Klein R, Klein B, Jensen S, Moss S. The relation of socio-economic factors to the incidence of proliferative diabetic retinopathy and loss of vision. *Ophthalmology*. 1994;101:68-76.
20. Klein R, Moss S, Klein E. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology*. 1993;100:1140-1146.
21. Koya D, King G. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998;47:859-866.
22. Krolewski A, Warram J, Freire M. Epidemiology of late diabetic complications. A basis for the development and evaluation of preventive programs. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. 1996;25(2):217-242.
23. Mestman J, Schmidt-Sarosi C. Diabetes mellitus and fertility control:contraception management issues. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1993;168:2012-2020.
24. Moss S, Klein R, Klein B. Alcohol consumption and the prevalence of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1992;99:926-932.
25. Moss S, Klein R, Klein B. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1991;14:119-126.
26. Muhlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: An Update. *Diabetic Medicine*. 1994;11:336-343.
27. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy: A clinical update. *Diabetologia*. 2002;45:1617-1634.

28. Rosenn, Barak M. Medical complications of Diabetes Mellitus in Pregnancy. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. 2000;43:17-31.
29. Sanchez-Thorin J. The epidemiology of Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy. International Ophthalmology Clinics. 1998;38:11-18.
30. Shorb S. Anemia and diabetic retinopathy. American Journal of Ophthalmology. 1985;100:434-436.
31. Skyler J. Diabetic Complications. The Importance of glucose control. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. 1996;25:243-254.
32. Star J, Carpenter M. The effect of pregnancy on the natural history of diabetic retinopathy. Clinics in perinatology. 1998; 25:887-916.
33. Stefánsson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E: Screening and prevention of diabetic blindness. Acta Ophthalmol. Scand. 2000;78:374-385.
34. Stene L, Midthjell K, Jenum A, Skeie S, Birkeland K, Lund E, Joner G, Tell G, Schirmer H. Hvor mange har diabetes mellitus i Norge? Tidsskrift for Den norske lægeforening. 2004;124:1511-1514.
35. Ulbig M, Hamilton A. Factors influencing the natural history of diabetic retinopathy. Eye. 1993;7:242-249.
36. Warpeha K, Charkravarthy U. Molecular genetics of microvascular disease in diabetic retinopathy. Eye. 2003;17:305-311.
37. Wæhre T, Odberg T, Kapelrud H. En ung kvinne som ville ta sin diabetes alvorlig. Tidsskrift for Den norske lægeforening. 1999;119:1897-1900.